



## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ACTA No. 15

SESIÓN ORDINARIA  
21, 22, 23 Y 24 DE OCTUBRE DE 2019

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
    - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
    - 3.1.2. Medicamentos biológicos
  - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
  - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
    - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
    - 3.4.2. Medicamentos biológicos
  - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
  - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
  - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
  - 3.8. ACLARACIONES

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro  
Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero  
Pabón Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
José Gilberto Orozco Díaz  
Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Kenny Cristian Díaz Bayona  
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal  
Ana Maria Pedroza Pastrana  
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Gicel Karina López González

## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

#### 3.1.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

##### 3.1.1.1 LEDAGA®

Expediente : 20167517  
Radicado : 20191149198  
Fecha : 05/08/2019  
Interesado : Recordati Rare Diseases Colombia S.A.S.

Composición:

Cada gramo de gel contiene clorhidrato de Clormetina (Mecloretamina) equivalente a 160 microgramos de Clormetina

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones:

Ledaga® está indicado para el tratamiento tópico del linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoide (LCCT-MF) en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a clormetina o a alguno de los excipientes incluidos.

Precauciones y advertencias:

Exposición mucosa u ocular

Se debe evitar el contacto con las membranas mucosas, especialmente las de los ojos. La exposición de las mucosas, como la bucal o la nasal, causa dolor, enrojecimiento y ulceración, que pueden ser graves. La exposición ocular a clormetina provoca dolor, quemazón, inflamación, fotofobia y visión borrosa. Pueden darse casos de ceguera y lesiones graves e irreversibles del segmento anterior del ojo.

Se debe advertir a los pacientes que, en caso de exposición de las membranas mucosas:

se deben irrigar inmediatamente durante al menos 15 minutos con una cantidad abundante de agua (o solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), o solución salina equilibrada para irrigación oftálmica si hay exposición ocular) y obtener atención médica inmediata (incluyendo consulta oftalmológica si hay exposición ocular).

Reacciones cutáneas locales

Se debe evaluar a los pacientes durante el tratamiento a fin de detectar reacciones cutáneas como dermatitis (p. ej., enrojecimiento, hinchazón, inflamación), prurito, ampollas, ulceración e infecciones. Existe un mayor riesgo de reacciones cutáneas a clormetina en el rostro, los genitales, el ano y las zonas intertriginosas.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para consultar la información relativa a la modificación de la dosis en caso de reacciones cutáneas.

#### Hipersensibilidad

Se han publicado en la literatura médica casos de reacciones de hipersensibilidad, incluidos casos aislados de anafilaxia, tras el uso de formulaciones tópicas de clorometina.

#### Cáncer de piel

Los tratamientos cutáneos contra el LCCT-MF se han asociado a neoplasias cutáneas secundarias, aunque no se ha establecido la contribución específica de clorometina. Se debe vigilar a los pacientes para detectar una posible aparición de otros tipos de cáncer de piel durante el tratamiento con clorometina y tras su interrupción.

#### Exposición secundaria a Ledaga®

Toda persona a excepción del paciente debe evitar el contacto de la piel con Ledaga®. Los riesgos de una exposición secundaria son, entre otros, reacciones cutáneas, lesiones en la mucosa y cáncer de piel. Se deben seguir las instrucciones de aplicación recomendadas para prevenir una exposición secundaria.

#### Excipientes

Este medicamento contiene propilenglicol y butilhidroxitolueno, que pueden causar irritación cutánea (p. ej., dermatitis de contacto). Además, se ha notificado que butilhidroxitolueno causa irritación ocular y de las membranas mucosas.

#### Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar Ledaga® en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de clorometina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración sistémica.

No se recomienda utilizar Ledaga® durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si clorometina se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes, debido a la posible exposición sistémica o local del lactante a clorometina a través del contacto con la piel de la madre.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

En animales, se han documentado efectos adversos de clorometina sobre la fertilidad masculina tras la administración sistémica. Se desconoce la relevancia en seres humanos que reciben clorometina tópica.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ledaga® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

En un ensayo controlado y aleatorizado (n = 128 pacientes expuestos a Ledaga® durante una mediana de 52 semanas), las reacciones adversas a Ledaga® más frecuentes fueron reacciones cutáneas: dermatitis (54,7 %; p. ej., irritación, eritema, exantema, urticaria, quemazón y dolor), prurito (20,3 %), infecciones (11,7 %), formación de úlceras y ampollas (6,3 %) e hiperpigmentación de la piel (5,5 %). Se notificaron reacciones de hipersensibilidad cutánea en el 2,3 % de los pacientes tratados.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas a Ledaga® notificadas en un ensayo controlado con principio activo en pacientes con LCCT-MF. Las frecuencias se definen mediante la siguiente convención:

muy frecuentes (□1/10); frecuentes (□1/100 a □1/10); poco frecuentes (□1/1.000 a □□1/100); raras (□1/10.000 a □1/1.000); muy raras (□1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Dermatitis, infecciones cutáneas, prurito
Frecuentes	Formación de úlceras y ampollas, hiperpigmentación cutánea
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	Hipersensibilidad

#### Pacientes de edad avanzada

En el ensayo clínico controlado, el 31 % (79/255) de la población del estudio tenía 65 años o más. El perfil de seguridad observado en los pacientes de edad avanzada coincidió con el observado en la población total de pacientes.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Ledaga® es para la aplicación tópica cutánea.

#### Dosificación y Grupo etario:

Se debe aplicar una fina capa de Ledaga® una vez al día en las zonas de piel afectadas.

El tratamiento con Ledaga® se debe interrumpir en caso de aparición de úlceras o ampollas de cualquier grado, o de dermatitis moderadamente intensa o dermatitis intensa (p. ej., enrojecimiento notable con edema). Tras la mejoría, se puede reiniciar el tratamiento con Ledaga® a una frecuencia de aplicación menor, una vez cada 3 días. Si se tolera la

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reintroducción del tratamiento durante un mínimo de 1 semana, se puede incrementar la frecuencia de aplicación a una vez cada 2 días durante 1 semana como mínimo y, a continuación, a 1 vez al día si se tolera.

Pacientes de edad avanzada

La recomendación posológica para pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) es la misma que para pacientes adultos de menor edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ledaga® en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en el listado de vitales no disponibles
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191149198
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191149198

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

**Composición:**

**Cada gramo de gel contiene clorhidrato de Clormetina (Mecloretamina) equivalente a 160 microgramos de Clormetina**

**Forma farmacéutica:**

**Gel**

**Indicaciones:**

**Para pacientes adultos con Linfoma Cutánea de Células T de tipo Micosis Fungoide en estadio temprano I o IIA, cuando ha fallado al menos una terapia tópica (PUVA, UVB, esteroides tópicos).**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a clormetina o a alguno de los excipientes incluidos.**

**Precauciones y advertencias:**

- **Exposición mucosa u ocular**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe evitar el contacto con las membranas mucosas, especialmente las de los ojos. La exposición de las mucosas, como la bucal o la nasal, causa dolor, enrojecimiento y ulceración, que pueden ser graves. La exposición ocular a clormetina provoca dolor, quemazón, inflamación, fotofobia y visión borrosa. Pueden darse casos de ceguera y lesiones graves e irreversibles del segmento anterior del ojo.

Se debe advertir a los pacientes que, en caso de exposición de las membranas mucosas: se deben irrigar inmediatamente durante al menos 15 minutos con una cantidad abundante de agua (o solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), o solución salina equilibrada para irrigación oftálmica si hay exposición ocular) y obtener atención médica inmediata (incluyendo consulta oftalmológica si hay exposición ocular).

- Reacciones cutáneas locales

Se debe evaluar a los pacientes durante el tratamiento a fin de detectar reacciones cutáneas como dermatitis (p. ej., enrojecimiento, hinchazón, inflamación), prurito, ampollas, ulceración e infecciones. Existe un mayor riesgo de reacciones cutáneas a clormetina en el rostro, los genitales, el ano y las zonas intertriginosas.

Para consultar la información relativa a la modificación de la dosis en caso de reacciones cutáneas.

- Hipersensibilidad

Se han publicado en la literatura médica casos de reacciones de hipersensibilidad, incluidos casos aislados de anafilaxia, tras el uso de formulaciones tópicas de clormetina.

- Cáncer de piel

Los tratamientos cutáneos contra el LCCT-MF se han asociado a neoplasias cutáneas secundarias, aunque no se ha establecido la contribución específica de clormetina. Se debe vigilar a los pacientes para detectar una posible aparición de otros tipos de cáncer de piel durante el tratamiento con clormetina y tras su interrupción.

- Exposición secundaria a Ledaga®

Toda persona a excepción del paciente debe evitar el contacto de la piel con Ledaga® . Los riesgos de una exposición secundaria son, entre otros, reacciones cutáneas, lesiones en la mucosa y cáncer de piel. Se deben seguir las instrucciones de aplicación recomendadas para prevenir una exposición secundaria.

- Excipientes

Este medicamento contiene propilenglicol y butilhidroxitolueno, que pueden causar irritación cutánea (p. ej., dermatitis de contacto). Además, se ha notificado que butilhidroxitolueno causa irritación ocular y de las membranas mucosas.

- Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar Ledaga® en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de clormetina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración sistémica.

No se recomienda utilizar Ledaga® durante el embarazo.

- Lactancia

Se desconoce si clormetina se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes, debido a la posible exposición sistémica o local del lactante a clormetina a través del contacto con la piel de la madre.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

- Fertilidad

En animales, se han documentado efectos adversos de clormetina sobre la fertilidad masculina tras la administración sistémica. Se desconoce la relevancia en seres humanos que reciben clormetina tópica.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ledaga® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

En un ensayo controlado y aleatorizado (n = 128 pacientes expuestos a Ledaga® durante una mediana de 52 semanas), las reacciones adversas a Ledaga® más frecuentes fueron reacciones cutáneas: dermatitis (54,7 %; p. ej., irritación, eritema, exantema, urticaria, quemazón y dolor), prurito (20,3 %), infecciones (11,7 %), formación de úlceras y ampollas (6,3 %) e hiperpigmentación de la piel (5,5 %). Se notificaron reacciones de hipersensibilidad cutánea en el 2,3 % de los pacientes tratados.

#### Tabla de reacciones adversas

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A continuación se presentan las reacciones adversas a Ledaga® notificadas en un ensayo controlado con principio activo en pacientes con LCCT-MF. Las frecuencias se definen mediante la siguiente convención:

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

<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<b>Muy frecuentes</b>	<b>Dermatitis, infecciones cutáneas, prurito</b>
<b>Frecuentes</b>	<b>Formación de úlceras y ampollas, hiperpigmentación cutánea</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<b>Frecuentes</b>	<b>Hipersensibilidad</b>

#### Pacientes de edad avanzada

En el ensayo clínico controlado, el 31 % (79/255) de la población del estudio tenía 65 años o más. El perfil de seguridad observado en los pacientes de edad avanzada coincidió con el observado en la población total de pacientes.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones.

#### Vía de administración

Ledaga® es para la aplicación tópica cutánea.

#### Dosificación y grupo etario

Se debe aplicar una fina capa de Ledaga® una vez al día en las zonas de piel afectadas.

El tratamiento con Ledaga® se debe interrumpir en caso de aparición de úlceras o ampollas de cualquier grado, o de dermatitis moderadamente intensa o dermatitis intensa (p. ej., enrojecimiento notable con edema). Tras la mejoría, se puede reiniciar el tratamiento con Ledaga® a una frecuencia de aplicación menor, una vez cada 3 días. Si se tolera la reintroducción del tratamiento durante un mínimo de 1 semana, se puede incrementar la frecuencia de aplicación a una vez cada 2 días durante 1 semana como mínimo y, a continuación, a 1 vez al día si se tolera.

#### Pacientes de edad avanzada

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**La recomendación posológica para pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) es la misma que para pacientes adultos de menor edad.**

#### **Población pediátrica**

**No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ledaga® en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.**

#### **Condición de venta**

**Venta con fórmula médica**

#### **Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

**La Sala no recomienda como nueva entidad química al principio activo, puesto que la información es ampliamente divulgada en la literatura científica como el mismo interesado lo reconoce.**

**Adicionalmente, el principio activo fue evaluado e incluido en la norma farmacológica del 2002, es decir no cumple con los criterios establecidos en el artículo 1º del Decreto 2085 de 2002, por lo tanto no podría ser declarado como nueva entidad química para obtener protección de datos.**

**La Sala no recomienda la inclusión del producto de la referencia en el listado de medicamentos vitales no disponibles por cuanto se dispone de alternativas terapéuticas para la indicación propuesta.**

**Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto allegado mediante radicado No. 20191149198 y la IPP allegada mediante radicado No. 20191149198 en cuanto a las indicaciones para presentarlos en la solicitud del registro sanitario.**

**Aprobado la versión 2 del Plan de Gestión de Riesgos. Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

#### **3.1.1.2 VENCLEXTA™**

Expediente : 20139971  
Radicado : 20191026450 / 20191141359  
Fecha : 25/07/2019  
Interesado : Abbvie S.A.S.

#### **Composición:**

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

**Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas**

#### **Indicaciones:**

**Leucemia linfocítica crónica: Venclexta™ está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) que han recibido cuando menos una terapia previa.**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Nueva Indicación

Leucemia mieloide aguda: Venclexta™ en combinación con un agente hipometilante o en combinación con dosis bajas de citarabina está indicado para pacientes que han sido recientemente diagnosticados con leucemia mieloide aguda (AML) que son inelegibles para quimioterapia intensiva.

### Contraindicaciones:

En pacientes con LLC, el uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo.

### Precauciones y advertencias:

#### Síndrome de lisis tumoral

Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales en pacientes con una carga tumoral alta y han sido tratados con Venetoclax.

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT al inicio y durante la fase de aumento progresivo. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro  $\geq 5$  cm o un ALC  $\geq 25 \times 10^9/L$ ) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal incrementa adicionalmente el riesgo. Se deberá evaluar el riesgo de los pacientes y éstos deberán recibir profilaxis apropiada para el SLT incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitoree las químicas sanguíneas y maneje las anomalías de manera oportuna. Interrumpa la administración si ello es necesario. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global.

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Los inhibidores de P-gp también pueden incrementar la exposición a venetoclax.

### Neutropenia

En pacientes con LLC, se ha presentado neutropenia de Grado 3 o 4 en pacientes que han sido tratados con Venetoclax en el estudio de combinación con rituximab (GO28667/MURANO). En pacientes con AML, es común la neutropenia grado 3 ó 4 antes del inicio del tratamiento. El recuento de neutrófilos puede empeorar con venetoclax en combinación con un agente hipometilante o dosis bajas de citarabina. La neutropenia puede recurrir con ciclos subsecuentes de tratamiento. Monitoree los conteos sanguíneos completos a lo largo del periodo de tratamiento. Para la neutropenia severa se recomienda interrumpir la administración o reducir la dosis. Considere el uso de medidas de apoyo (incluyendo antimicrobianos) de haber cualquier signo de infección, así como el uso de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF).

### Inmunización

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y la eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante (o después de) la terapia con Venetoclax no han sido estudiadas. No se deberán administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Venetoclax, ni tampoco después del tratamiento mientras no haya habido recuperación de las células B.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos sobre LLC

**MURANO (GO28667)**

La seguridad de Venetoclax en combinación con rituximab comparada con la de bendamustina en combinación con rituximab fue evaluada en un estudio de fase 3 abierto (sin enmascaramiento) y aleatorizado en pacientes con CLL que habían recibido al menos una terapia previa. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección “Estudios clínicos”. Al momento del análisis de los datos la duración mediana de la exposición era de 22 meses en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab.

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos en 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron reducciones de la dosis debidas a eventos adversos en 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron interrupciones de la administración a causa de eventos adversos en 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa causante de la modificación de la dosis de venetoclax que fue reportada con mayor frecuencia fue la de neutropenia.

La Tabla 6 presenta las reacciones adversas reportadas en el estudio MURANO.

Tabla 6. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de  $\geq 10\%$  y cuya incidencia en los pacientes tratados con Venetoclax más rituximab fue  $\geq 5\%$  más alta (todos los grados) o  $\geq 2\%$  más alta (Grado 3 o 4) que en los tratados con bendamustina más rituximab.

Reacción adversa por sistema corporal	Venetoclax+ rituximab (N = 194)		Bendamustina + rituximab (N = 188)	
	Todos los grados % (Frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>				
Neutropenia	61 (Muy frecuente)	58	44	39
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	40 (Muy frecuente)	3	17	1
<b>Infecciones e infestaciones</b>				

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección del tracto respiratorio superior	22 (Muy frecuente)	2	15	1
<b>Trastornos metabólicos y de la nutrición</b>				
Síndrome de lisis tumoral	3 (Frecuente)	3	1	1

Con base en el perfil de seguridad existente de Venetoclax, otras reacciones medicamentosas adversas (de todos los grados) reportadas en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab de MURANO son las siguientes:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia (16%), neutropenia febril (4%), linfopenia (0%; considerada una reacción adversa basada en el mecanismo de acción)

Trastornos gastrointestinales: náuseas (21%), estreñimiento (14%), vómito (8%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (18%)

Infecciones e infestaciones: neumonía (9%), infecciones del tracto urinario (6%)

Investigaciones: incremento de la creatinina en la sangre (3%), Trastornos metabólicos y de la nutrición: hiperpotasemia (6%), hiperfosfatemia (5%), hiperuricemia (4%), hipocalcemia (2%)

Durante el tratamiento con Venetoclax como agente único después de haber sido completado el tratamiento combinado con venetoclax + rituximab, las reacciones adversas de todos los grados reportadas con mayor frecuencia (en  $\geq 10\%$  de los pacientes) fueron diarrea (19%), neutropenia (14%) e infección del tracto respiratorio superior (12%); la reacción adversa de Grado 3 o 4 reportada con mayor frecuencia (en  $\geq 2\%$  de los pacientes) fue la de neutropenia (11%).

Experiencia de los ensayos clínicos sobre AML

La seguridad de venetoclax (dosis diaria de 400 mg) en combinación con agentes hipometilantes (azacitidina [n=84], o decitabina [n=31] y venetoclax (dosis diaria de 600 mg) en combinación con dosis bajas de citarabina (n=82) está basada en dos ensayos no aleatorizados de pacientes con AML recientemente diagnosticada. Las medianas de duración de la exposición para pacientes ingiriendo venetoclax en combinación con azacitidina y decitabina fueron de 6,4 meses (rango: 0,1 a 31,9 meses) y 5,7 meses (rango: 0,5 a 35,8 meses), respectivamente. La mediana de duración de la exposición para pacientes ingiriendo venetoclax en combinación con dosis bajas de citarabina fue de 4,2 meses (rango: 0,2 a 29,2 meses).

Las tasas de mortalidad de 30 días y 60 días observadas con venetoclax en combinación con azacitidina fueron de 2,4% (2/84) y 8,3% (7/84), respectivamente. Las tasas de mortalidad de 30 días y 60 días observadas con venetoclax en combinación con decitabina fueron de 6,5% (2/31) y 9,7% (3/31), respectivamente. Las tasas de mortalidad de 30 días y 60 días observadas con venetoclax en combinación con dosis bajas de citarabina fueron de 6,1% (5/82) y 14,6% (12/82), respectivamente.

Venetoclax en combinación con azacitidina

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 30\%$ ) de cualquier grado fueron náuseas, diarrea, trombocitopenia, constipación, neutropenia, edema periférico, neutropenia febril, vómitos, fatiga y neumonía.

Fueron reportadas reacciones adversas serias en el 73% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia febril y neumonía.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se produjeron discontinuaciones debido a eventos adversos en el 19% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes que condujeron a la discontinuación de la droga ( $\geq 2\%$ ) fueron neutropenia febril y neumonía.

Se produjeron interrupciones de dosificación debido a eventos adversos en el 61% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de la dosis ( $\geq 2\%$ ) fueron neutropenia febril, disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia, neumonía y trombocitopenia.

Se produjeron reducciones de dosificación debido a reacciones adversas en el 10% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a reducción de dosis ( $\geq 2\%$ ) fue la disminución del recuento de neutrófilos.

#### Venetoclax en combinación con decitabina

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 30\%$ ) de cualquier grado fueron trombocitopenia, neutropenia febril, náuseas, constipación, fatiga, neumonía, diarrea, neutropenia, vómitos y edema periférico.

Fueron reportadas reacciones adversas serias en el 77% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia febril, neumonía, bacteriemia y sepsis. Se produjeron discontinuaciones debido a eventos adversos en el 23% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación de la droga ( $\geq 5\%$ ) fue la neumonía.

Se produjeron interrupciones de dosificación debido a eventos adversos en el 55% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de la dosis ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia febril, disminución del recuento de neutrófilos y neumonía.

Se produjeron reducciones de dosificación debido a eventos adversos en el 6% de los pacientes. No se reportaron eventos para más de un paciente.

Las reacciones adversas reportadas en pacientes con AML recientemente diagnosticada usando venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina se presentan en las tablas siguientes (Tabla 7 y Tabla 8).

Tabla 7. Reacciones adversas reportadas en  $\geq 30\%$  (cualquier grado) o  $\geq 5\%$  (grado 3 ó 4) de pacientes con AML tratados con Venetoclax en combinación con azacitidina.

Reacción adversa por sistema corporal	Frecuencia (Cualquier grado)	Cualquier grado (%) N=84	Grado 3 ó 4 (%) N=84
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	50	46
Neutropenia <sup>b</sup>	Muy frecuentes	48	48
Neutropenia febril	Muy frecuentes	37	37
Anemia <sup>c</sup>	Muy frecuentes	30	30
Trastornos gastrointestinales			

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náuseas	Muy frecuentes	61	1
Diarrea	Muy frecuentes	56	2
Constipación	Muy frecuentes	49	2
Vómitos	Muy frecuentes	36	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico	Muy frecuentes	38	1
Fatiga	Muy frecuentes	32	6
Infecciones e infestaciones			
Neumonía <sup>b</sup>	Muy frecuentes	30	29
Bacteriemia	Frecuentes	4	2
Sepsis	Frecuentes	4	4
Reacciones adversas clasificadas según los criterios de terminología común del NCI para eventos adversos versión 4.0. <sup>a</sup> Trombocitopenia/recuento de plaquetas disminuido. <sup>b</sup> Neutropenia/recuento de neutrófilos disminuido. <sup>c</sup> Anemia/hemoglobina disminuida. <sup>d</sup> Neumonía/neumonía atípica/consolidación pulmonar/neumonía por pneumocystis jirovecii/neumonía por gripe/neumonía por legionella/ neumonía estreptocócica/neumonía fúngica/neumonía por virus sincitial respiratorio/neumonía por klebsiella/infección pulmonar/neumonía atípica por microbacterias.			

Tabla 8. Reacciones adversas reportadas en  $\geq 30\%$  (cualquier grado) o  $\geq 5\%$  (grado 3 ó 4) de pacientes con AML tratados con Venetoclax en combinación con decitabina.

Reacción adversa por sistema corporal	Frecuencia (Cualquier grado)	Cualquier grado (%) N=31	Grado 3 ó 4 (%) N=31
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	68	65
Neutropenia febril	Muy frecuentes	65	65
Neutropenia <sup>b</sup>	Muy frecuentes	35	35
Anemia <sup>c</sup>	Muy frecuentes	23	23
Trastornos gastrointestinales			

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náuseas	Muy frecuentes	61	0
Constipación	Muy frecuentes	48	0
Diarrea	Muy frecuentes	42	6
Vómitos	Muy frecuentes	35	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	Muy frecuentes	45	10
Edema periférico	Muy frecuentes	32	0
Infecciones e infestaciones			
Neumonía <sup>b</sup>	Muy frecuentes	42	35
Bacteriemia	Muy frecuentes	23	16
Sepsis	Muy frecuentes	10	10
Reacciones adversas clasificadas según los criterios de terminología común del NCI para eventos adversos versión 4.0. <sup>a</sup> Trombocitopenia/recuento de plaquetas disminuido. <sup>b</sup> Neutropenia/recuento de neutrófilos disminuido. <sup>c</sup> Anemia/hemoglobina disminuida. <sup>d</sup> Neumonía/neumonía atípica/consolidación pulmonar/neumonía por pneumocystis jirovecii/neumonía por gripe/neumonía por legionella/ neumonía estreptocócica/neumonía fúngica/neumonía por virus sincicial respiratorio/neumonía por klebsiella/infección pulmonar/neumonía atípica por microbacterias.			

#### Anormalidades de laboratorio

La Tabla 9 describe las anomalías de laboratorio frecuentes reportadas a lo largo del tratamiento que fueron nueva aparición o empeoramientos desde el estado basal.

Tabla 9. Nueva aparición o empeoramiento de las anomalías de laboratorio reportadas con Venetoclax en  $\geq 40\%$  (cualquier grado) o  $\geq 10\%$  (grado 3 ó 4) de los pacientes con AML tratados con Venetoclax en combinación con un agente hipometilante

Anormalidades de laboratorio	Venetoclax en combinación con azacitidina		Venetoclax en combinación con decitabina	
	Todos los grados <sup>a</sup> (%) N=84	Grado 3 ó 4 <sup>b</sup> (%) N=84	Cualquier grado <sup>a</sup> (%) N=31	Grade 3 ó 4 <sup>b</sup> (%) N=31
Hematología				
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	100	98	100	100

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disminución del recuento absoluto de glóbulos blancos	100	99	97	97
Disminución del recuento plaquetario	91	81	86	76
Disminución del recuento absoluto de linfocitos	89	75	100	81
Hemoglobina disminuida	56	56	68	65
Química				
Glucosa alta	75	12	77	0
Calcio bajo	61	8	87	3
Albúmina baja	55	5	48	6
Potasio bajo	51	7	48	6
Sodio bajo	50	8	52	3
Fosfato inorgánico bajo	49	19	26	6
Bilirrubina total alta	48	8	32	10
Magnesio bajo	29	0	45	3
<sup>a</sup> Incluye anomalías de laboratorio que eran nuevas o que eran empeoramientos, o que eran empeoramientos desde estado basal desconocidos.				

Venetoclax en combinación con dosis bajas de citarabina

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 30\%$ ) de cualquier grado fueron náuseas, trombocitopenia, diarrea, neutropenia, neutropenia febril, fatiga, constipación y vómitos.

Fueron reportados eventos adversos serios en el 91% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia febril, neumonía y sepsis.

Se produjeron discontinuaciones debido a eventos adversos en el 29% de los pacientes. Las reacciones

adversas más frecuentes que condujeron a una discontinuación de la droga ( $\geq 2\%$ ) fueron trombocitopenia y sepsis.

Se produjeron interrupciones de dosificación debido a eventos adversos en el 55% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción de la dosis ( $\geq 2\%$ ) fueron trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, vómitos, neumonía y sepsis.

Se produjeron reducciones de dosificación debido a eventos adversos en el 7% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a una reducción de la dosis ( $\geq 2\%$ ) fue la trombocitopenia.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Las reacciones adversas reportadas en pacientes recientemente diagnosticados con AML recibiendo venetoclax en combinación con dosis bajas de citarabina se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Reacciones adversas reportadas en  $\geq 30\%$  (cualquier grado) o  $\geq 5\%$  (grado 3 ó 4) de pacientes con AML tratados con Venetoclax en combinación con dosis bajas de citarabina.

Reacción adversa por sistema corporal	Frecuencia (Cualquier grado)	Cualquier grado (%) N=82	Grado 3 ó 4 (%) N=82
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Trombocitopenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	60	60
Neutropenia <sup>b</sup>	Muy frecuentes	44	44
Neutropenia febril	Muy frecuentes	43	41
Anemia <sup>c</sup>	Muy frecuentes	28	28
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	Muy frecuentes	70	2
Diarrea	Muy frecuentes	49	2
Constipación	Muy frecuentes	35	0
Vómitos	Muy frecuentes	30	4
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga	Muy frecuentes	43	7
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Neumonía <sup>b</sup>	Muy frecuentes	20	18
Sepsis	Muy frecuentes	12	11
Reacciones adversas clasificadas según los criterios de terminología común del NCI para eventos adversos versión 4.0. <sup>a</sup> Trombocitopenia/recuento de plaquetas disminuido. <sup>b</sup> Neutropenia/recuento de neutrófilos disminuido. <sup>c</sup> Anemia/hemoglobina disminuida. <sup>d</sup> Neumonía/neumonía atípica/consolidación pulmonar/neumonía por pneumocystis jirovecii/neumonía por gripe/neumonía por legionella/ neumonía estreptocócica/neumonía fúngica/neumonía por virus sincicial respiratorio/neumonía por klebsiella/infección pulmonar/neumonía atípica por microbacterias.			

#### Anormalidades de laboratorio

La Tabla 11 describe las anomalías de laboratorio frecuentes reportadas a lo largo del tratamiento que fueron nuevas apariciones o empeoramientos desde el estado basal.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 11. Nueva aparición o empeoramiento de las anomalías de laboratorio reportadas con [Venetoclax] en  $\geq 40\%$  (cualquier grado) o  $\geq 10\%$  (grado 3 ó 4) de los pacientes con AML tratados con [Venetoclax] en combinación con dosis bajas de citarabina.

Anormalidades de laboratorio	Todos los grados <sup>a</sup> (%) N=82	Grado 3 ó 4 <sup>a</sup> (%) N=82
Hematología		
Disminución del recuento plaquetario	98	95
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	97	94
Disminución del recuento absoluto de glóbulos blancos	96	95
Disminución del recuento absoluto de linfocitos	95	65
Hemoglobina disminuida	63	62
Química		
Glucosa alta	84	12
Calcio bajo	82	15
Sodio bajo	63	11
Bilirrubina total alta	63	9
Albúmina baja	63	9
Potasio bajo	60	20
Fosfato inorgánico bajo	55	23
Magnesio bajo	45	1
Fosfatasa alcalina alta	41	1
<sup>a</sup> Incluye anomalías de laboratorio que eran nuevas o que eran empeoramientos, o que eran empeoramientos desde estado basal desconocidos.		

## Reacciones adversas importantes

### Síndrome de lisis tumoral

El SLT es un riesgo importante identificado al iniciar la administración de Venetoclax.

En los estudios de búsqueda de dosis de fase 1 iniciales, los cuales tuvieron una fase de aumento progresivo más corta (2-3 semanas) y una dosis inicial más alta, la incidencia de SLT fue de 13% (10/77; 5 eventos de SLT de laboratorio y 5 de SLT clínico) incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda (uno de los cuales requirió diálisis).

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación para incorporar medidas profilácticas y de monitoreo. En los estudios clínicos

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable de  $\geq 10$  cm o que presentaban tanto un ALC  $\geq 25 \times 10^9/L$  como cualquier ganglio linfático mensurable de  $\geq 5$  cm fueron hospitalizados para posibilitar una hidratación y un monitoreo más intensivos en el primer día de administración de las dosis de 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento progresivo.

#### MURANO

En el estudio abierto aleatorizado de fase 3 (MURANO) la incidencia de SLT fue de 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que 77 de 389 pacientes hubieron sido enrolados en el estudio, el protocolo fue enmendado para incluir las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Todos los eventos de SLT ocurrieron durante la fase de aumento progresivo de Venetoclax y se resolvieron dentro de un plazo de 2 días. Los 6 pacientes completaron la fase de aumento progresivo y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de [venetoclax]. No se observó SLT clínico en los pacientes que siguieron la programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas actual y recibieron la aplicación de las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Las tasas de anomalías de laboratorio relevantes para el SLT de Grado  $\geq 3$  fueron las siguientes: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

#### Leucemia mieloide aguda

#### Venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina (M14-358)

No se reportaron eventos de SLT clínico o de laboratorio con venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina con la implementación del esquema de escalamiento de dosificación agregado a las medidas estándar de profilaxis y monitoreo.

#### Venetoclax en combinación con dosis bajas de citarabina (M14-387)

La incidencia de SLT fue de 2,4% (2/82) con venetoclax en combinación con dosis bajas de citarabina con la implementación del esquema de escalamiento de dosificación agregado a las medidas estándar de profilaxis y monitoreo. Todos los eventos fueron SLT de laboratorio, no se reportó SLT clínico, y todos los pacientes pudieron alcanzar la dosis objetivo.

#### Neutropenia

#### MURANO

La neutropenia es un riesgo identificado con el tratamiento con Venetoclax.

En el estudio MURANO se reportó neutropenia (de todos los grados) en 61% de los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab. Un 43% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab experimentó interrupción de la administración y un 3% de los pacientes discontinuó la terapia con venetoclax a causa de neutropenia. Se reportó neutropenia de Grado 3 en 32% de los pacientes y neutropenia de Grado 4 en 26% de los pacientes. La duración mediana de la neutropenia de Grado 3 o 4 fue de 8 días (rango: 1-712 días). Las complicaciones clínicas de la neutropenia incluyendo neutropenia febril, infecciones de Grado  $\geq 3$  e infecciones serias se presentaron con menor frecuencia en los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con las tasas reportadas en los pacientes tratados con bendamustina + rituximab: neutropenia febril, 4% vs. 10%; infecciones de Grado  $\geq 3$ , 18% vs. 23%; infecciones serias, 21% vs. 24%.

#### Interacciones:

#### Interacciones medicamentosas

#### Inhibidores de CYP3A

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante una vez al día de 400 mg de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, P-gp y BCRP, durante 7 días en 11 pacientes con linfoma no Hodgkin (NHL) previamente tratados incrementó la C<sub>max</sub> de venetoclax en un 130 % e incrementó el AUC<sub>∞</sub> en un 540%.

La administración concomitante una vez al día de 50 mg de ritonavir, un inhibidor potente de CYP3A, P-gp y OATP1B1/B3, durante 14 días en 6 sujetos sanos incrementó la C<sub>max</sub> de venetoclax en un 140% e incrementó el AUC en un 690%.

Comparado con venetoclax 400 mg administrado solo, la coadministración de 300 mg de posaconazol, un inhibidor potente de la CYP3A y la P-gp, con 50 mg y 100 mg de venetoclax durante 7 días en 12 pacientes recientemente diagnosticados con AML resultó en una C<sub>max</sub> de venetoclax 61% y 86% más alta, respectivamente. El ABC<sub>24</sub> de venetoclax fue 90% y 144% mayor, respectivamente.

#### Inductores de CYP3A

La administración concomitante una vez al día de 600 mg de rifampina, un inductor potente de CYP3A, durante 13 días en 10 sujetos sanos redujo la C<sub>max</sub> de venetoclax en 42% y redujo el AUC<sub>∞</sub> en 71%.

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

La administración concomitante de una dosis única de 600 mg de rifampina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, en 11 sujetos sanos incrementó la C<sub>max</sub> de venetoclax en 106% e incrementó el AUC<sub>∞</sub> en 78%.

#### Azitromicina

La administración concomitante de 500 mg de azitromicina en el primer día seguidos de 250 mg de azitromicina durante 4 días en 12 sujetos sanos redujo la C<sub>max</sub> en un 25 % y el AUC<sub>∞</sub> en un 35% de venetoclax.

#### Agentes reductores de los ácidos gástricos

Con base en un análisis farmacocinético poblacional, los agentes reductores de los ácidos gástricos (por ejemplo, los inhibidores de bombas de protones, los antagonistas de receptores H<sub>2</sub> y los antiácidos) no afectan la biodisponibilidad de venetoclax.

#### Warfarina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en tres voluntarios sanos, la administración de una dosis única de 400 mg de venetoclax con 5 mg de warfarina se tradujo en un incremento de 18% a 28% de la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>∞</sub> de la R-warfarina y de la S-warfarina.

#### Digoxina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en 10 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con 0.5 mg de digoxina, un sustrato de P-gp, se tradujo en un incremento de 35% de la C<sub>max</sub> de digoxina y en un incremento de 9% del AUC<sub>∞</sub> de digoxina.

#### Estudios in vitro

Estudios in vitro indicaron que venetoclax no es un inhibidor o un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 al estar presente en concentraciones clínicamente relevantes. Venetoclax es un inhibidor débil de UGT1A1 en condiciones in vitro pero no se predice que cause una inhibición clínicamente relevante de UGT1A1. Venetoclax no es un inhibidor de UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Acta No. 15 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Venetoclax es un sustrato de P-gp y de BCRP y también es un inhibidor de P-gp y BCRP y un inhibidor débil de OATP1B1 en condiciones in vitro. No se espera que venetoclax inhiba a OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K al estar presente en concentraciones clínicamente relevantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:  
Régimen posológico recomendado

Indique a los pacientes que tomen las tabletas de Venetoclax junto con alimentos y agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de Venetoclax deberán tragarse enteras y no deberán ser masticadas, aplastadas o trituradas antes de ser tragadas.

Leucemia linfocítica crónica

Programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax

La dosis inicial de Venetoclax es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis de Venetoclax debe ser administrada acorde a una programación de aumento progresivo semanal hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg al cabo de un periodo de 5 semanas tal como se muestra en la Tabla 1. La programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas está diseñada para reducir gradualmente la carga tumoral (reducción de la masa) y para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Tabla 1. Programación de administración para la fase de aumento progresivo en pacientes con LLC.

Semana	Dosis diaria de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Venetoclax en combinación con rituximab

Inicie la administración de rituximab después de que el paciente haya completado la programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax (vea la Tabla 1) y haya recibido la dosis de 400 mg de Venetoclax durante 7 días. Consulte la información de prescripción de rituximab para obtener instrucciones de dosificación, ajustes de dosis y otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios.

Los pacientes deberán continuar con Venetoclax en dosis de 400 mg una vez al día durante 24 meses a partir del Día 1 del Ciclo 1 de rituximab.

Leucemia mieloide aguda

La dosis de venetoclax depende del agente con el cual se combine.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El esquema de dosificación de venetoclax (incluyendo la de fase aumento progresivo) se muestra en la Tabla 2. Iniciar el agente hipometilante o las dosis bajas de citarabina en el día 1.

Tabla 2. Esquema de dosificación para la fase de aumento progresivo en pacientes con AML.

Día	[Venetoclax] Dosis diaria	
1	100 mg	
2	200 mg	
3	400 mg	
4 y por encima de	400 mg cuando la dosificación es en combinación con un agente hipometilante	600 mg cuando la dosificación es con dosis bajas de citarabina

Venetoclax en combinación con un agente hipometilante o dosis bajas de citarabina, deberá ser continuado hasta observar la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

#### Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Venetoclax y han transcurrido menos de 8 horas desde la hora a la cual suele tomarlo, el paciente deberá tomar la dosis omitida lo antes posible y continuar con la programación de administración diaria normal. Si el paciente omite una dosis y han transcurrido más de 8 horas desde la hora de toma usual, el paciente no deberá tomar la dosis omitida y deberá reanudar la programación de administración usual al siguiente día.

Si el paciente vomita después de tomar la dosis, no deberá tomar una dosis adicional en ese día. El paciente deberá tomar la siguiente dosis prescrita a la hora usual.

#### Evaluación del riesgo de síndrome de lisis tumoral.

Pacientes tratados con venetoclax pueden desarrollar SLT. Ver la sección correspondiente debajo para detalles específicos sobre el manejo.

#### Leucemia linfocítica crónica

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase de aumento progresivo de 5 semanas inicial. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro  $\geq 5$  cm o un conteo absoluto de linfocitos [ALC] elevado  $\geq 25 \times 10^9/L$ ) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal (depuración de creatinina [CrCl]  $< 80$  ml/min) incrementa adicionalmente el riesgo. El riesgo puede reducirse conforme la carga tumoral disminuye con el tratamiento con Venetoclax.

Lleve a cabo evaluaciones de la carga tumoral que incluyan una evaluación radiográfica (por ejemplo, una tomografía computarizada). Evalúe la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) en todos los pacientes y corrija las anomalías preexistentes antes del inicio del tratamiento con Venetoclax.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

### Leucemia linfocítica crónica

Siga las medidas profilácticas que se señalan a continuación. Utilice medidas más intensivas (incluyendo la hospitalización) conforme el riesgo global se incremente:

- **Hidratación:** Asegúrese de que haya una hidratación adecuada antes de iniciar la terapia con Venetoclax y durante toda la fase de aumento progresivo, en especial en el primer día de administración de cada dosis aumentada. Administre líquidos intravenosos según esté indicado con base en el riesgo global de SLT o en el caso de aquellos pacientes que no puedan mantener una hidratación oral adecuada.
- **Agentes antihiperuricémicos:** Administre agentes que reduzcan el ácido úrico (por ejemplo, alopurinol) a aquellos pacientes que tengan niveles altos de ácido úrico o estén en riesgo de presentar SLT. Comience 2-3 días antes del inicio de la administración de Venetoclax y considere la continuación durante toda la fase de aumento progresivo.
- **Evaluaciones de laboratorio:**
  - **Antes de iniciar la administración:** Para todos los pacientes, evalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de Venetoclax para valorar la función renal y corregir las anomalías preexistentes. Reevalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente de Venetoclax.
  - **Después de iniciar la administración:** Para los pacientes que estén en riesgo de presentar SLT, monitoree las químicas sanguíneas 6-8 horas y 24 horas después de iniciar la administración de Venetoclax. Corrija las anomalías de los electrolitos de manera oportuna. No administre la siguiente dosis sino hasta que se hayan evaluado los resultados de química sanguínea de la muestra obtenida tras 24 horas. Siga la misma programación de monitoreo al iniciar la administración de la dosis de 50 mg y, en el caso de los pacientes que continúen estando en riesgo, al iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente.
- **Hospitalización:** Con base en la evaluación del médico, algunos pacientes (especialmente aquellos que estén en mayor riesgo de presentar SLT) podrían necesitar ser hospitalizados en el día de administración de la primera dosis de Venetoclax para una profilaxis y un monitoreo más intensivos durante las primeras 24 horas. Considere la hospitalización para los subsecuentes aumentos de la dosis con base en la reevaluación del riesgo.

### Leucemia mieloide aguda

Llevar adelante las medidas profilácticas listadas abajo:

- Todos los pacientes deberán tener un recuento de glóbulos blancos  $< 25 \times 10^9/l$  antes de comenzar con venetoclax y se podrá requerir citorreducción previa al tratamiento.
- Todos los pacientes deberán recibir medidas profilácticas incluyendo adecuada hidratación y agentes antihiperuricémicos antes de comenzar con la primera dosis y durante la fase de aumento progresivo.
- Realizar análisis de sangre (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corregir anomalías preexistentes antes de iniciar el tratamiento con venetoclax.
  - Monitorear los análisis de sangre para SLT a predosis, a las 6 a 8 horas luego de cada nueva dosis durante la fase de aumento progresivo y a las 24 horas después de alcanzar la dosis final.
- Para pacientes con factores de riesgo para SLT (por ej. blastos circulantes, alta carga de leucemia con afectación de médula ósea, niveles elevados de LDH pretratamiento, o función renal reducida) se deberán considerar medidas adicionales, incluyendo un mayor monitoreo de laboratorio y dosis inicial reducida de venetoclax.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

### Leucemia linfocítica crónica

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis. En el caso de los pacientes que hayan tenido una interrupción de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas (fase de aumento progresivo) o una interrupción de más de 2 semanas después de haber completado la fase de aumento progresivo, reevalúe el riesgo de SLT para determinar si es necesario reiniciar con una dosis reducida (por ejemplo, volviendo algunos niveles atrás en la programación de aumento progresivo de la dosis o regresando al principio de ésta).

### Modificación de la dosis a causa de SLT

Si un paciente experimenta cambios de la química sanguínea que sugieran SLT, no administre la dosis de Venetoclax del siguiente día. Si los cambios se resuelven dentro de las 24-48 horas posteriores a la última dosis, reanude el tratamiento con Venetoclax con la misma dosis.

En el caso de los eventos de SLT clínico o de los cambios de la química sanguínea que requieran más de 48 horas para resolverse, reanude el tratamiento con una dosis reducida (vea la Tabla 2). Al reanudar el tratamiento con Venetoclax después de una interrupción debida a SLT, siga las instrucciones de Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral.

### Modificación de la dosis a causa de otras toxicidades

#### Leucemia linfocítica crónica

Suspenda el tratamiento con Venetoclax de presentarse cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, neutropenia de grado 3 con infección o fiebre o toxicidades hematológicas de grado 4 (excepto linfopenia). Para reducir los riesgos de infección asociados con la neutropenia es posible administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con Venetoclax si ello está indicado clínicamente. Una vez que la toxicidad se haya resuelto volviendo a un grado 1 o al nivel basal, la terapia con Venetoclax puede reanudarse en la misma dosis.

Si la toxicidad vuelve a presentarse, y para cualesquiera ocurrencias subsecuentes, siga las pautas de reducción de la dosis que aparecen en la Tabla 3 al reanudar el tratamiento con Venetoclax después de la resolución. Podría aplicarse una reducción más grande de la dosis a discreción del médico.

En el caso de aquellos pacientes que necesiten que la dosis se reduzca a menos de 100 mg durante más de 2 semanas, considere la discontinuación de Venetoclax.

Tabla 3. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento con Venetoclax.

Dosis al momento de la interrupción, mg	Dosis al reiniciar, mg <sup>a</sup>
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Dosis al momento de la interrupción, mg	Dosis al reiniciar, mg <sup>a</sup>
20	10
<sup>a</sup> Continúe con la dosis reducida durante 1 semana antes de incrementar la dosis.	

Leucemia mieloide aguda

Monitorear los recuentos sanguíneos frecuentemente hasta la resolución de las citopenias. El manejo de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones de dosis o discontinuación permanente de [venetoclax]. La Tabla 4 muestra los lineamientos para modificación de dosis para toxicidades hematológicas.

Tabla 4. Modificaciones de dosis recomendadas para toxicidadesa

Evento	Ocurrencia	Acción
<b>Toxicidades hematológicas</b>		
Neutropenia grado 4 con o sin fiebre o infección; trombocitopenia de grado 4	Evento previo a alcanzar la remisión	Hacer una transfusión de hemoderivados, administrar profilaxis y tratamiento antiinfeccioso según indicación clínica.  En la mayoría de las instancias, venetoclax y agente hipometilante o ciclos de dosis bajas de citarabina no se deberán interrumpir debido a citopenias previas a alcanzar la remisión.
	Primer evento luego de alcanzar la remisión y por una duración de al menos 7 días	Retrasar el ciclo subsecuente del tratamiento con venetoclax y agente hipometilante o dosis bajas de citarabina y monitorear los recuentos sanguíneos.  Puede administrarse factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si está clínicamente indicado para neutropenia. Una vez que se ha resuelto la toxicidad a grado 1 ó 2, el tratamiento con venetoclax puede ser reanudado en la misma dosis en

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		combinación con agente hipometilante o dosis bajas de citarabina.
	Eventos subsecuentes en ciclos posteriores a alcanzar la remisión y durante 7 días o más	Retrasar el ciclo subsecuente del tratamiento con venetoclax y agente hipometilante o dosis bajas de citarabina y monitorear los recuentos sanguíneos.  Puede administrarse (G-CSF) si está clínicamente indicado para neutropenia. Una vez que la toxicidad se ha resuelto a grado 1 ó 2, el tratamiento con venetoclax puede ser reanudado en la misma dosis y la duración reducida en 7 días para cada ciclo subsecuente.
<sup>a</sup> Se establecieron grados de reacciones adversas usando NCI CTCAE versión 4.0.		

**Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A**

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax (esto es, C<sub>max</sub> y ABC) y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. En pacientes con LLC, el uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al inicio de la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Para todos los pacientes, si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, seguir las recomendaciones para el manejo de interacciones droga-droga resumidos en la Tabla 5. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades.

Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Tabla 5. Manejo de interacciones potenciales de venetoclax con inhibidores de la CYP3A.

Inhibidores	Inicio y fase incremental		Dosis diaria regular (luego de la fase incremental) <sup>a</sup>
Inhibidor potente de la CYP3A	LLC	Contraindicado	Reducir la dosis de venetoclax a 100 mg o menos.
	AML	Día 1 – 10 mg Día 2 – 20 mg Día 3 – 50 mg Día 4 – 100 mg o menos	
Inhibidor moderado de la CYP3A	Reducir la dosis de venetoclax en al menos un 50%		

Acta No. 15 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<sup>a</sup> En pacientes con LLC, evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A. Considerar medicamentos alternativos o reducir la dosis de venetoclax como se describe en la Tabla 5.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005685 emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Adición de indicación, para incluir el tratamiento de leucemia mieloide aguda.
- Inserto versión CCDS04961018 allegado mediante radicado No. 20191026450
- Información para prescribir versión CCDS04961018 allegada mediante radicado No. 20191026450

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 05 de 2019, numeral 3.1.1.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, puesto que en lo relacionado al estudio M-16043 la información allegada por el interesado no demuestra la eficacia versus el placebo en el desenlace de sobrevida global puesto que muestra medianas de sobrevida global 7.2 versus 4.1 meses.

Adicionalmente, en el estudio M15-656 el número de sujetos que participan hasta el momento es demasiado bajo para que se demuestre evidencia suficiente en la indicación propuesta por el interesado, por lo tanto, la Sala recomienda negar la ampliación de las indicaciones.

### 3.1.1.3 GLASUDIL SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20153671  
Radicado : 20181226296 / 20191046974 / 20191147060  
Fecha : 01/08/2019  
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:  
Cada mL de solución oftálmica contiene 4 mg de Ripasudil Base.  
Cada mL contiene 26 Gotas

Forma farmacéutica: Gotas Oftálmicas

Indicaciones:  
Tratamiento coadyuvante del glaucoma y la hipertensión ocular, cuando otros fármacos no son eficaces o no pueden administrarse.

Contraindicaciones:  
Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o sus excipientes.

Precauciones y advertencias:  
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen congestión conjuntival, inflamación conjuntival, blefaritis e irritación ocular.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se presenta cualquiera de estos síntomas, deje de aplicar éste medicamento y consulte a su médico inmediatamente.

Los síntomas anteriores no describen todas las reacciones adversas a este medicamento. Se recomienda consultar al médico si observa cualquier síntoma de preocupación que no esté entre los mencionados anteriormente.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen congestión conjuntival, inflamación conjuntival, blefaritis e irritación ocular. Si se presenta alguno de estos síntomas, consulte a su médico o farmacéutico.

#### Interacciones:

- No descritas hasta el momento.
- Se diseñó un estudio para evaluar las posibles interacciones entre el Ripasudil y la Pilocarpina. (Interaction Between Pilocarpine and Ripasudil on Intraocular Pressure, Pupil Diameter, and the Aqueous- Outflow Pathway: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018; 59: 1844–1854. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-23900>) En el presente estudio, se exploraron las interacciones entre la pilocarpina y un inhibidor de la ROCA en términos de la vía de salida. Primero se evaluaron el efecto reductor de la PIO y el diámetro de la pupila de un inhibidor de la ROCA, el ripasudil y el efecto adicional de la pilocarpina en sujetos humanos sanos.
- Luego se estudiaron los cambios morfológicos y funcionales en las células TM humanas, las células endoteliales SC humanas (SCE) y la CM porcina in vitro. En conclusión, se exploraron las interacciones de dos fármacos para el glaucoma, la pilocarpina y un inhibidor de la ROCA, que afectan la vía de salida convencional, utilizando mediciones de la PIO in vivo en ojos humanos y estudios de cultivo de células y tejidos, in vitro. La pilocarpina y el inhibidor de la ROCA no redujeron de manera adicional la PIO. La pilocarpina inhibió los efectos del inhibidor de la ROCA en células TM, células SCE y CM. Estos hallazgos sugieren que la modificación de las señales Rho/ROCK puede ser un medio viable para aumentar el flujo de salida convencional
- Si está usando otras gotas para los ojos se debe esperar un intervalo mínimo de 5 minutos para la aplicación del Ripasudil

Vía de administración: Tópica oftálmica

#### Dosificación y Grupo etario:

Aplicar 1 gota cada 12 horas siguiendo las instrucciones de:

- Respetar horario de dosificación.
- Al instilar la gota no tocar el ojo directamente con la punta del gotero.
- Si están usando otras gotas para los ojos se debe esperar un intervalo mínimo de 5 minutos para la aplicación del Ripasudil.
- Se debe evitar aplicar el medicamento cuando tenga puestos lentes de contacto blandos.
- Si olvida una dosis, aplíquela lo antes posible. Sin embargo, si es casi la hora de la siguiente dosis, omita la dosis olvidada y continúe con su horario regular de dosificación. No aplicar dos dosis a la vez.
- No dejar de aplicar el medicamento sin orden del médico tratante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007640 emitido mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 07 de 2019, numeral 3.1.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, puesto que el interesado no presenta estudios a más largo plazo, lo adicional que aporta es información de un estudio fase IV (seguimiento pos mercadeo) de los primeros 3 meses de desarrollo y está programado a 2 años y los resultados aún son inmaduros para evaluar las reducciones de la complicaciones de glaucoma y la presencia de eventos adversos que se presentan a largo plazo.

Adicionalmente, se informa al interesado que dado que se trata de un medicamento para uso tópico ocular, la solicitud de equivalencia entre dos productos se refiere a la equivalencia farmacéutica.

#### 3.1.1.4 TRANSLARNA®

Expediente : 20167275  
Radicado : 20191145489 / 20191153043  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : PTC Therapeutics Colombia s.a.s

Composición:

Translarna® 125 mg gránulos para suspensión oral - Cada sobre contiene 125 mg de Ataluren.  
Translarna® 250 mg gránulos para suspensión oral - Cada sobre contiene 250 mg de Ataluren.  
Translarna® 1000 mg gránulos para suspensión oral - Cada sobre contiene 1000 mg de Ataluren.

Forma farmacéutica:

Gránulos para suspensión oral

Indicaciones:

Translarna® está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne que se origina de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios de 2 años o más.

No se ha demostrado la eficacia en pacientes no ambulatorios.

La presencia de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina debe determinarse mediante estudios genéticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes mencionados.

Uso concomitante de aminoglucósidos intravenosos

Precauciones y advertencias:

Pacientes que no poseen una mutación sin sentido

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben tener una mutación sin sentido en el gen de la distrofina como parte de su enfermedad subyacente, según haya sido determinado en los estudios genéticos. Los pacientes que no poseen una mutación sin sentido no deben recibir ataluren.

#### Insuficiencia hepática y renal

Se debe controlar a los pacientes con insuficiencia renal y hepática.

#### Cambios en el perfil lipídico

Debido a que se notificaron cambios en el perfil lipídico (aumento de los triglicéridos y el colesterol) en algunos pacientes de los ensayos clínicos, se recomienda controlar el colesterol total, LDL, HDL y los triglicéridos de forma anual en pacientes con distrofia muscular de Duchennee con mutación sin sentido (nmDMD) que reciben ataluren, o con mayor frecuencia en función del estado clínico del paciente.

#### Hipertensión con el uso de corticoesteroides sistémicos concomitantes

Debido a las notificaciones de hipertensión con el uso de corticoesteroides sistémicos concomitantes en algunos pacientes de los ensayos clínicos, se recomienda controlar la presión arterial sistólica y diastólica en reposo cada 6 meses en pacientes con nmDMD que reciben ataluren de manera concomitante con corticoesteroides, o con mayor frecuencia en función del estado clínico del paciente.

#### Monitorización de la función renal

Debido a que se observaron pequeños aumentos de creatinina sérica media, nitrógeno de urea en sangre (BUN) y cistatina C en los estudios controlados de nmDMD, se recomienda controlar la creatinina sérica, el BUN y la cistatina C cada 6 a 12 meses en pacientes con nmDMD que reciben ataluren, o con mayor frecuencia en función del estado clínico del paciente.

#### Posibles interacciones con otros medicamentos

Se debe tener precaución cuando se administra ataluren conjuntamente con medicamentos que son inductores de UGT1A9, o sustratos de OAT1, OAT3 u OATP1B3.

**Aminoglucósidos**  
Se ha demostrado que los aminoglucósidos reducen la actividad de lectura de ataluren *in vitro*. Además, se demostró que ataluren aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos intravenosos. Se debe evitar la administración conjunta de estos medicamentos con ataluren. Como no se conoce el mecanismo por el cual el ataluren aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos intravenosos, no se recomienda el uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos con ataluren. Si esto es inevitable (por ejemplo, vancomicina para tratar el SARM), se recomienda un control cuidadoso de la función renal.

#### Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de ataluren en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva únicamente con dosis que produjeron toxicidad materna. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de ataluren durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si el ataluren o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales demostraron la excreción de ataluren/metabolitos en la leche. El riesgo para los recién nacidos/lactantes no puede ser excluido. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con ataluren.

#### Fertilidad

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos no clínicos no revelaron ningún peligro para los seres humanos según un estudio estándar de fertilidad masculina y femenina realizado en ratas.

Reacciones adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en pacientes con nmDMD tratados con la dosis diaria recomendada de 40 mg/kg/día de ataluren en los 2 estudios controlados con placebo se presentan en la Tabla 1. Las reacciones adversas notificadas en >1 paciente en el grupo de 40 mg/kg/día con una frecuencia mayor que la del grupo placebo se presentan según la Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA, Término Preferido, y frecuencia. Las agrupaciones de frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuente (1/10) y frecuente (1/100 a < 1/10).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en >1 pacientes con nmDMD tratados con ataluren con una frecuencia mayor que el placebo en los 2 estudios controlados con placebo (análisis agrupado)

Clase de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Frecuencia desconocida
Trastornos metabólicos y nutricionales		Pérdida de apetito, hipertrigliceridemia	Cambio en el perfil lipídico (aumento de triglicéridos y colesterol)
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos, epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea, dolor abdominal superior, flatulencia, malestar abdominal, estreñimiento	
Trastornos de la piel		Rash eritematoso	

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y tejido subcutáneo			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en extremidades, dolor torácico musculoesquelético	
Trastornos renales y del sistema urinario		Hematuria, enuresis	Cambio en las pruebas de función renal (aumento de creatinina, nitrógeno de urea en sangre, cistatina C)
Trastornos generales y del sitio de inyección		Pirexia, pérdida de peso	

En un estudio de extensión abierta de 48 semanas realizado en pacientes con nmDMD, los pacientes ambulatorios o no ambulatorios demostraron un perfil de seguridad similar. Los datos de seguridad a largo plazo no están disponibles.

#### Interacciones:

##### Aminoglucósidos

Ataluren no debe administrarse conjuntamente con aminoglucósidos intravenosos, basándose en casos de disminución de la función renal observados en un ensayo clínico realizado en pacientes con nmCF.

Se observaron aumentos de creatinina sérica en varios pacientes con nmCF tratados con ataluren y aminoglucósidos intravenosos junto con otros antibióticos para exacerbaciones de la fibrosis quística. Los aumentos de creatinina sérica se resolvieron en todos los casos, con la interrupción del aminoglucósido intravenoso, y con la continuación o interrupción de Translarna®. Estos hallazgos sugirieron que la administración conjunta de Translarna® y los aminoglucósidos intravenosos puede potenciar el efecto nefrotóxico de los aminoglucósidos. Por lo tanto, si el tratamiento con aminoglucósidos intravenosos es necesario, se debe interrumpir el tratamiento con Translarna® y éste puede reanudarse 2 días después de finalizar la administración del aminoglucósido. Se desconoce el efecto de la administración conjunta de ataluren con otros medicamentos nefrotóxicos.

En algunos de estos casos, la deshidratación puede ser un factor agravante. Los pacientes deben mantener una hidratación adecuada mientras toman ataluren.

##### Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de ataluren

Basado en estudios in vitro, el ataluren es un sustrato de UGT1A9. La administración conjunta de rifampicina, un fuerte inductor de las enzimas metabólicas incluida UGT1A9, redujo la exposición a ataluren en un 30%. Se desconoce la importancia de estos hallazgos en los seres humanos. Se debe tener precaución cuando se administra ataluren conjuntamente con medicamentos que son inductores de UGT1A9 (por ejemplo, rifampicina).

Acta No. 15 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





## Efecto del ataluren en la farmacocinética de otros medicamentos

Basado en estudios in vitro, ataluren tiene el potencial de inhibir UGT1A9, transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1), transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B3 (OATP1B3). La administración conjunta de ataluren con micofenolato mofetil en sujetos sanos no afectó la exposición de su metabolito activo, el ácido micofenólico (un sustrato de UGT1A9). No es necesario ajustar la dosis cuando se administra ataluren conjuntamente con medicamentos que son sustratos de UGT1A9. Se debe tener precaución cuando se administra ataluren conjuntamente con medicamentos que son sustratos de OAT1 u OATP1B3 debido al riesgo de un aumento en la concentración de estos medicamentos (por ejemplo, oseltamivir, aciclovir, captopril, furosemida, bumetanida, valsartán, pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina). También se debe tener precaución cuando se administra ataluren conjuntamente con sustratos de OAT3 (por ejemplo, ciprofloxacino), especialmente aquellos sustratos de OAT3 con una ventana terapéutica estrecha. En un estudio clínico, el grado de exposición de ciprofloxacino fue un 32% mayor en presencia de ataluren. En otro estudio clínico, el grado de exposición para adefovir fue un 60% mayor en presencia de ataluren. Se debe tener precaución cuando se administra ataluren conjuntamente con adefovir.

Con base en los estudios in vitro, no se espera que el ataluren sea un inhibidor del transporte mediado por gp-p ni del metabolismo mediado por el citocromo P450. Del mismo modo, no se espera que el ataluren sea un inductor in vivo de las isoenzimas del citocromo P450.

La administración conjunta de corticoesteroides (deflazacort, prednisona o prednisolona) con ataluren no afectó a las concentraciones plasmáticas de ataluren. No se ha observado ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de corticoesteroides con la administración conjunta de ataluren. Estos datos indican que no existe una interacción medicamentosa aparente entre los corticosteroides y ataluren, y que no se requieren ajustes de dosis.

Medicamentos que afectan al transportador de glicoproteína p In vitro, ataluren no es un sustrato para el transportador de glicoproteína p. Es poco probable que la farmacocinética de ataluren se vea afectada por medicamentos que inhiben el transportador de glicoproteína p.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Translarna® solo debe ser iniciado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne/Becker.

Posología

Ataluren se debe administrar por vía oral en 3 dosis diarias.

La primera dosis debe tomarse por la mañana, la segunda al mediodía y la tercera por la noche.

Los intervalos de dosificación recomendados son de 6 horas entre las dosis de la mañana y del mediodía, 6 horas entre las dosis del mediodía y de la noche, y 12 horas entre la dosis de la noche y la primera dosis del día siguiente.

La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal por la mañana, 10 mg/kg de peso corporal al mediodía y 20 mg/kg de peso corporal a la noche (para una dosis diaria total de 40 mg/kg de peso corporal).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Translarna® está disponible en sobres de 125 mg, 250 mg o 1000 mg. La siguiente tabla brinda información sobre qué concentración utilizar en la preparación de la dosis recomendada por rango de peso corporal.

Rango de Peso		Número de sachets								
		Mañana			Mediodía			Noche		
		125 mg sachets	250 mg sachets	1000 mg sachets	125 mg sachets	250 mg sachets	1000 mg sachets	125 mg sachets	250 mg sachets	1000 mg sachets
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

#### Dosis retrasada u olvidada

En caso de un retraso en la administración de ataluren de menos de 3 horas después de las dosis de la mañana o del mediodía, o menos de 6 horas después de la dosis de la noche, la dosis debe tomarse sin modificar los horarios de las dosis posteriores. En caso de un retraso de más de 3 horas después de las dosis de la mañana o del mediodía o más de 6 horas después de la dosis de la noche, se debe omitir esas dosis y los pacientes deben reanudar el cronograma de dosis habitual. Los pacientes no deben tomar una dosis doble o adicional en caso de un olvido de dosis. Es importante administrar la dosis correcta. Una dosis mayor a la dosis recomendada puede estar asociado con una menor eficacia.

#### Poblaciones especiales

##### Personas de edad avanzada

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de ataluren en pacientes de 65 años o más.

##### Insuficiencia renal y hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ataluren en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

##### Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de ataluren en niños de 6 meses a 5 años de edad. No existen datos disponibles.

#### Método de administración

Translarna® se debe administrar por vía oral después de mezclarse en una suspensión en líquidos o en alimentos semisólidos.

Los sobres solo deben abrirse al momento de la preparación de la dosis. El contenido completo de cada sobre debe mezclarse con al menos 30 ml de líquido (agua, leche, jugo de fruta) o 3 cucharadas de alimentos semisólidos (yogur o salsa de manzana). La dosis preparada debe mezclarse bien antes de la administración. La cantidad de alimentos líquidos

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o semisólidos puede aumentarse en función de la preferencia del paciente. Los pacientes deben tomar la dosis completa.

#### Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Los sobres solo deben abrirse al momento de la preparación de la dosis. El contenido completo de cada sobre debe mezclarse con al menos 30 ml de líquido (agua, leche, jugo de fruta) o 3 cucharadas de alimentos semisólidos (yogur o salsa de manzana). La dosis preparada debe mezclarse bien antes de la administración. La cantidad de alimentos líquidos o semisólidos puede aumentarse en función de la preferencia del paciente.

Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191145489
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191145489

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no desvirtúa los planteamientos emitidos en el concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6., en los aspectos metodológicos de los estudios allegados (007, 004 y 020).

Adicionalmente, los desenlaces principales señalados al inicio de los estudios no alcanzaron la significancia estadística con respecto al placebo y persiste el interrogante sobre la incongruencia de la relación dosis respuesta (menor respuesta con la dosis mayor). Por consiguiente, existiendo dudas sobre seguridad y eficacia, la Sala considera necesario se presente información de los resultados del estudio en curso PTC124-GD-041 en etapa más avanzada, para poder hacer un adecuado balance beneficio riesgo.

Finalmente, teniendo en cuenta que los análisis de subgrupos, sugieren un beneficio particular en uno de ellos, la Sala considera necesario que se amplíe información clínica en el subgrupo que potencialmente se puede beneficiar.

#### 3.1.1.5 NUBEQA®

Expediente : 20167273  
Radicado : 20191145437  
Fecha : 30/07/2019  
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Darolutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Indicaciones:**

Nubeqa® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (CPRC)

**Contraindicaciones:**

No hay contraindicaciones conocidas para el uso de Nubeqa® .

**Precauciones y advertencias:**

No hay advertencias o precauciones conocidas para el uso de Nubeqa® .

**Reacciones adversas:**

**Resumen del perfil de seguridad**

La reacción adversa al medicamento observada con mayor frecuencia (≥ 10%) en los pacientes que reciben Nubeqa® es la fatiga.

**Lista tabulada de reacciones adversas**

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Nubeqa® se enlistan en la Tabla 1 a continuación. Están clasificadas conforme a la Clasificación de Órganos y Sistemas. Se utiliza el término más adecuado de MedDRA para describir alguna reacción, así como sus síntomas y padecimientos relacionados.

Las reacciones adversas al medicamento se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen mediante las siguientes convenciones: muy frecuente: ≥ 1/10; frecuente: ≥ 1/100 a < 1/10.

Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento reportadas en pacientes tratados con Nubeqa® en el estudio ARAMIS

Clasificación de Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		Dolor en extremidades
Trastornos generales y afectaciones en el lugar de la administración	Fatiga	

**Interacciones:**

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en darolutamida

Inductores de CYP3A4 y P-gp

Darolutamida es un sustrato de CYP3A4 y Glucoproteína-P (P-gp).

La administración repetida de rifampicina (600 mg), un inductor potente de CYP3A4 y P-gp, con una dosis única de darolutamida (600 mg) junto con alimentos, resultó en una disminución del 72% en la exposición media [ABC(0-72)] y una disminución del 52% en la C<sub>máx</sub> de darolutamida.

No se recomienda el uso de inductores potentes de CYP3A4 ni de inductores de P-gp (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) durante el tratamiento con

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nubeqa®, a menos de que no exista un tratamiento alternativo. Debe considerarse la selección de un medicamento concomitante alterno, ya sea sin o con potencial débil para inducir CYP3A4 o P-gp.

Efectos de darolutamida en otros medicamentos

Sustratos de la BCRP

Darolutamida es un inhibidor de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 5 días) antes de la administración concomitante de una dosis única de rosuvastatina (5 mg) junto con alimentos dio como resultado un aumento de aproximadamente 5 veces la exposición media (ABC) y la C<sub>máx</sub> de rosuvastatina.

Esto indica que la administración simultánea de Nubeqa® puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de la BCRP (por ejemplo, metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, debe seguirse la recomendación relacionada en la información del producto del sustrato de la BCRP cuando se administra de manera concomitante con Nubeqa®.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y método de administración

Pauta posológica

La dosis recomendada es de 600 mg (dos tabletas recubiertas de 300 mg) de darolutamida tomados dos veces al día, equivalentes a la dosis diaria total de 1200 mg.

Las tabletas deben ingerirse enteras con alimentos.

Los pacientes que reciben Nubeqa® también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de manera concomitante o deben haber tenido una orquiectomía bilateral.

Si se omite una dosis de Nubeqa®, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde antes de la siguiente dosis programada. El paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad  $\geq$  Grado 3 o una reacción adversa intolerable, la administración debe suspenderse o reducirse a 300 mg dos veces al día hasta que los síntomas mejoren. Posteriormente, se puede continuar con el tratamiento con una dosis de 600 mg dos veces al día.

No se recomienda la reducción de dosis por debajo de 300 mg dos veces al día. La dosis diaria máxima eficaz es la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión 01 del 20/FEB/2019 allegado mediante radicado No. 20191145437

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir Versión 01 del 20/FEB/2019 allegado mediante radicado No. 20191145437

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar información que justifique por qué no allegó estudios con comparador activo, dado que existen alternativas disponibles en el mercado para la misma indicación.

Así mismo, la Sala no recomienda la declaración de nueva entidad química al principio activo darolutamida a luz del Decreto 2085 de 2002 por la siguiente razón:

El producto de la referencia corresponde a una estructura química con modificaciones que no cambian la diana farmacológica de compuestos análogos aprobados con indicaciones similares (apalutamida, enzalutamida y bicalutamida), ya que las diferencias están en la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y la interacción con el CPY, las cuales corresponden a cambios en la farmacocinética, como se establece en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002. Que referencia: *no se considerará nueva entidad química los nuevos usos o segundos usos ni las novedades o cambios sobre los siguientes aspectos: formas farmacéuticas, indicaciones o segundas indicaciones, nuevas combinaciones de entidades químicas conocidas, formulaciones, formas de dosificación, vías de administración, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, condiciones de comercialización y empaque y en general, aquellas que impliquen nuevas presentaciones.*

Cabe señalar que las diferencias en la afinidad por el receptor se manifiestan en diferentes potencias y dosis lo que no lo hace nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002.

### 3.1.1.6 DELSTRIGO® TABLETAS

Expediente : 20160000  
Radicado : 20191048166 / 20191145537  
Fecha : 30/07/2019  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina, 300 mg de Lamivudina, y 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF).

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Delstrigo® está indicado para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina, lamivudina o tenofovir.

Contraindicaciones:

Delstrigo® no debe co-administrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de Delstrigo®. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Delstrigo® está contraindicado en pacientes con una previa hipersensibilidad al principio activo o alguno de los componentes

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Precauciones y advertencias:

#### Exacerbación Aguda grave de Hepatitis B en Pacientes Co-infectados con VIH-1 y VHB

Todos los pacientes con VIH-1 deben analizarse para detectar la presencia de VHB antes de iniciar tratamiento antirretroviral. Delstrigo® no está aprobada para el tratamiento de la infección crónica por VHB, y no se han establecido la seguridad y eficacia de Delstrigo® en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B (p. ej., descompensación hepática e insuficiencia hepática) en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB y que han suspendido la administración de lamivudina o tenofovir DF, dos de los componentes de Delstrigo®. Es necesario supervisar de cerca a los pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB, tanto con seguimiento clínico como de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento con Delstrigo®. Si es apropiado, puede justificarse el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática.

#### Nueva Aparición o Deterioro de la Insuficiencia Renal

Se ha informado deterioro renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), con el uso de tenofovir DF, un componente de Delstrigo®.

Debe evitarse Delstrigo® con el uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico (p. ej., dosis altas de o múltiples medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos [NSAID, por las siglas en inglés para nonsteroidal anti-inflammatory drugs o AINES, en español]). Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de dosis altas de o múltiples NSAID en pacientes infectados por VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con tenofovir DF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. Se deben considerar alternativas a los NSAID, si es necesario, en pacientes con riesgo de disfunción renal.

El dolor óseo persistente o que empeora, dolor en las extremidades, fracturas y/o dolor o debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal, y deben motivar una evaluación de la función renal en pacientes en riesgo.

Se recomienda que se evalúe la depuración de creatinina estimada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según sea clínicamente apropiado durante el tratamiento con Delstrigo®. En pacientes en riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que experimentaron previamente eventos renales mientras recibían adefovir dipivoxil, se recomienda evaluar la depuración de creatinina, fósforo sérico, glucosa en orina y proteína urinaria antes de iniciar el tratamiento con Delstrigo® y periódicamente durante el tratamiento con Delstrigo®.

Los componentes de lamivudina y tenofovir DF de Delstrigo® se excretan principalmente por el riñón. Delstrigo® debe suspenderse si la depuración estimada de creatinina disminuye por debajo de 50 mL por minuto, ya que el ajuste del intervalo de dosis requerido para lamivudina y tenofovir DF no se puede lograr con la tableta de combinación de dosis fija.

#### Interacciones Farmacológicas

Se debe tener precaución al recetar Delstrigo® con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina.

#### pérdida Ósea y Defectos de Mineralización

##### Densidad Mineral Ósea

En estudios clínicos en adultos infectados con VIH-1, tenofovir DF (un componente de Delstrigo®) se asoció con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (BMD, por las siglas en inglés para bone mineral density) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un aumento del recambio óseo con relación a los comparadores. Los niveles séricos de hormona paratiroidea y niveles de vitamina D 1,25 también fueron más altos en los sujetos que recibieron tenofovir DF. Para obtener información adicional, consulte la información para prescribir de tenofovir DF.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se desconocen los efectos de los cambios asociados a tenofovir DF en la BMD y los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fractura. La evaluación de la BMD debe considerarse para los pacientes adultos infectados con VIH-1 que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea. Aunque no se estudió el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D, tal suplementación puede ser beneficiosa para todos los pacientes. Si hay sospecha de anormalidades óseas, es necesario realizar la consulta adecuada.

#### Defectos de Mineralización

Se han informado casos de osteomalacia asociados con tubulopatía renal proximal, que se manifiestan como dolor en los huesos o dolor en las extremidades, y que pueden contribuir a fracturas, en asociación con el uso de tenofovir DF. También se han reportado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. La hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a tubulopatía renal proximal se deben considerar en pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten síntomas óseos o musculares persistentes o que empeoran mientras reciben productos que contienen tenofovir DF.

#### Administración conjunta con Otros Productos

Delstrigo® es una combinación de dosis fija de doravirina, lamivudina y tenofovir DF. No administre conjuntamente Delstrigo® con otros medicamentos que contengan lamivudina, o con medicamentos que contengan tenofovir DF o tenofovir alafenamida, o con adefovir dipivoxil. Delstrigo® no debe administrarse con PIFELTRO® a menos que sea necesario para ajustar la dosis (p. ej., con rifabutin).

#### Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada. Durante la fase inicial del tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii (PCP, por las siglas en inglés para Pneumocystis jirovecii pneumonia) o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han reportado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Reacciones adversas:

##### Experiencia de Estudios Clínicos

##### Ensayos clínicos en adultos con tratamiento antirretroviral

La evaluación de seguridad de Delstrigo® en pacientes que no han recibido tratamiento previo con antirretrovirales, infectados con VIH-1, se basa en el análisis de información durante 96 semanas a partir de dos estudios Fase 3, aleatorizados, internacionales, multi-céntricos, doble ciego, con control activo (DRIVE-FORWARD (Protocolo 018) y DRIVE-AHEAD (Protocolo 021)), y están respaldados con la información de un estudio Fase 2b, aleatorizado, internacional, multi-céntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 007 (P007)).

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron ya sea PIFELTRO® 100 mg (n=383) u 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (AUC/3TC). En la Semana 96, el 1% en el grupo de PIFELTRO® y el 2% en el grupo DRV+r presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron Delstrigo® (n=364) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). Para la Semana 96, 2% en el grupo de Delstrigo® y 7% en el grupo EFV/FTC/TDF presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Debidas al Tratamiento, de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en >2% de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO®	DRV+r	Delstrigo®	EFV/FTC/TDF
	+2 NRTIs Una vez al día	+2 NRTIs Una vez al día	Una vez al día	F Una vez al día
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
<b>Desordenes gastrointestinales</b>				
Diarrea	2%	2%	1%	<1%
<b>Sistema nervioso</b>				
Mareo	<1%	<1%	1%	6%
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Sueños anormales	0%	0%	<1%	2%
<b>Trastornos de la piel</b>				
Erupción cutánea	<1%	<1%	<1%	5%
NRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.				
Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

## Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anormalidades de laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un grado de empeoramiento desde el valor basal), que fueron tratados con PIFELTRO® o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o bien, Delstrigo® o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
		PIFELTRO®	DRV+r	Delstrigo®	EFV/FTC/TDF
		+2 NRTIs Una vez al día	+2 NRTIs Una vez al día	Una vez al día	Una vez al día
		N = 383	N = 383	N = 364	N=364
<b>Química Sanguínea</b>					



Bilirrubina total					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	<1%	3%	0%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%
Creatinina (mg/dL)					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	4%	6%	3%	2%
Grado 3-4	>1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba del valor basal	3%	4%	3%	1%
Aspartato aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	<2%	2%	<1%	3%
Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	1%	2%
Fosfatasa alcalina (UI/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	1%	<1%	2%	2%
Grado 3-4	≥ 5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	5%
Grado 3-4	≥3.0 x ULN	3%	4%	1%	2%
Creatina cinasa (IU/L)					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
Grado 3-4	≥10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ULN = límite superior del rango normal.

Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.

**Cambio en los Lípidos a partir del Valor Basal**

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 48 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. los cambios desde la línea de base en la semana 96 fueron similares a los vistos en la semana 48. Para colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el inicio a la Semana 48 (PIFELTRO® - DRV+r y Delstrigo® - EFV/FTC/TDF) favoreció a los grupos de tratamiento con doravirina. Se pre-especificaron las comparaciones entre LDL y no HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina en ambos parámetros.

Tabla 4: Cambio Promedio desde el Valor Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día N = 320	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día N = 311	Delstrigo® Una vez al día N = 320	EFV/FTC/TDF Una vez al día N = 307
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
Colesterol total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4

Los sujetos con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: doravirina-PIFELTRO® n=12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: Delstrigo® n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: doravirina-PIFELTRO® n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: Delstrigo® n=3 y EFV/FTC/TDF n=8).

\*Los valores de P para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD.

Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.



## Eventos Adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, en la Tabla 5 se presenta el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48. Una menor proporción estadísticamente significativa de los sujetos tratados con Delstrigo® en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF informaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías pre-especificadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y alteración de los sentidos. En la semana 96, la prevalencia de eventos adversos neuropsiquiátricos fue del 26% (96/364) en el grupo Delstrigo y del 59% (213/364) en el grupo EFV / FTC / TDF.

Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

	<b>Delstrigo® Una vez al día</b>	<b>EFV/FTC/TDF Una vez al día</b>	<b>Diferencia del Tratamiento (Delstrigo® -EFV/FTC/TDF) Estimado (CI del 95%)*</b>	<b>Valor de P de Dos Colas</b>
	<b>N = 364</b>	<b>N = 364</b>		
Sujetos con uno o más eventos adversos neuropsiquiátricos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	
Mareo	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)	<0.001
Trastornos y alteraciones del sueño	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)	<0.001
Alteración de los sentidos	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)	0.033
Depresión y suicidio/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps <sup>†</sup>
Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps <sup>†</sup>
*Los CI (Intervalos de Confianza, por sus siglas en inglés) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.				
†No especificado previamente para las pruebas estadísticas.				

## Suspensión debida a Eventos Adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios (de pacientes) vírgenes a tratamiento previo (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción menor estadísticamente significativa de sujetos que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado de EFV (6.1%) [diferencia de tratamiento -3.4%, valor de p 0.012].

## Ensayos clínicos en adultos virológicamente suprimidos

La seguridad de Delstrigo, en adultos suprimidos virológicamente, se basó en los datos de la Semana 48 de 670 sujetos en el ensayo DRIVE-SHIFT (Protocolo 024), un ensayo aleatorio, internacional, multicéntrico, abierto en el que se cambiaron sujetos virológicamente suprimidos a partir de un régimen de referencia que consiste en dos INTI en combinación con un inhibidor de la proteasa (PI) potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado con cobicistat, o un inhibidor de la

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) contra Delstrigo. En general, el perfil de seguridad en sujetos adultos con supresión virológica fue similar al de los sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

Cambio en los lípidos desde la línea de base

En la Tabla 6 se muestran los cambios desde el inicio en la semana 24 en colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Se demostró que un cambio inmediato a DESLTRIGO en el día 1 del estudio es superior a la continuación de un régimen de PI reforzado con ritonavir, según lo evaluado por los cambios medios desde el inicio en el LDL-C en ayunas y el no-HDL-C en ayunas en la Semana de Estudio 24 en cada grupo de tratamiento. El beneficio clínico de estos hallazgos no ha sido demostrado.

Tabla 6: Cambio medio desde la línea de base en lípidos en ayunas en sujetos adultos con supresión virológica en DRIVE-SHIFT (Semana 24)

Parámetro de laboratorio Término preferido	Delstrigo (Semana 0-24) Una vez al día N=244		PI+ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día N=124		Diferencia estimada
	Línea base	Cambio	Línea base	Cambio	Diferencia (95% CI)
Colesterol-LDL (mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -10.1)
Colesterol No-HDL (mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
Colesterol Total (mg/dL)†	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
Triglicéridos (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
Colesterol HDL (mg/dL)†	50.0	-1.3	48.5	1.9	-

Los sujetos con agentes hipolipemiantes al inicio del estudio se excluyeron de estos análisis (Delstrigo n = 26 y PI + ritonavir n = 13).

Los sujetos que iniciaron un agente hipolipemiante después de la línea de base tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de iniciar el agente) arrastrado (Delstrigo n = 4 y PI + ritonavir n = 2).

\* El valor de p para la prueba de hipótesis preespecificada para la diferencia de tratamiento fue <0,0001.

† No especificado previamente para la prueba de hipótesis.

Experiencia Posterior a la Comercialización

No hay información disponible posterior a la comercialización de Delstrigo®. Consulte la información para prescribir completa de lamivudina y tenofovir DF

Interacciones:

Delstrigo® es un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1; por lo tanto, Delstrigo® no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. No se proporciona información sobre posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Fármacos que Afectan la Función Renal

Debido a que lamivudina y tenofovir se eliminan principalmente mediante los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la administración concomitante de Delstrigo® con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de lamivudina, tenofovir y/u otros fármacos eliminados por vía renal. Algunos ejemplos de fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y NSAID en dosis altas o múltiples.

#### Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina se metaboliza principalmente por CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La co-administración de Delstrigo® y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina. La co-administración de Delstrigo® y fármacos que son inhibidores del CYP3A puede dar como resultado el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por las enzimas CYP. La Tabla 1 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con Delstrigo®, pero no es exhaustiva. Para posibles interacciones farmacológicas adicionales con lamivudina o tenofovir DF.

Clase de Fármaco Concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario clínico
Antimicobacterianos		
rifabutina*	↓ doravirina  ↔ rifabutina	El uso concomitante de Delstrigo® con rifabutina puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A).  Si Delstrigo® se co-administra con rifabutina, se debe tomar una tableta de PIFELTRO® aproximadamente 12 horas después de la dosis de Delstrigo®.
Agentes antifúngicos azólicos		
fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol	↑ doravirina  ↔ agentes antifúngicos azólicos	El uso concomitante de Delstrigo® con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A).  No se requiere ajuste de la dosis de cuando Delstrigo® se co-administra con agentes antifúngicos azólicos.
Agentes Antivirales para Hepatitis C		

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir	Los pacientes que reciben Delstrigo® de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir DF.
Otros Agentes		
Sorbitol	↓ lamivudina	La administración conjunta de dosis únicas de lamivudina y sorbitol dio lugar a una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en la exposición a lamivudina. Cuando sea posible, evite el uso crónico de medicamentos que contienen sorbitol con medicamentos que contienen lamivudina.
<p>↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio</p> <p>*La interacción entre doravirina y el fármaco se evaluó en un estudio clínico.</p> <p>Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas.</p>		

#### Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con Delstrigo®

Se evaluaron las interacciones medicamentosas con doravirina y los siguientes fármacos en estudios clínicos y no se requiere ajuste de dosis para ninguno de estos: hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam o elbasvir/grazoprevir.

No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se co-administra Delstrigo® con buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Con base en los resultados de experimentos in vitro y las vías de eliminación conocidas de tenofovir, el potencial de interacciones mediadas por CYP que involucra a tenofovir DF con otros medicamentos es bajo.

No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales, sofosbuvir o tacrolimus en estudios realizados en sujetos sanos.

Lamivudina no se metaboliza significativamente por las enzimas CYP ni inhibe o induce este sistema enzimático; por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente significativas a través de estas vías.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:  
General

Delstrigo® es un producto de combinación de dosis fija que contiene 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina y 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo (tenofovir DF).

Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de Delstrigo® en adultos es de una tableta tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Dosis Omitida

Si el paciente pierde una dosis de Delstrigo®, debe tomar Delstrigo® tan pronto como sea posible, a menos que esté cerca de la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis a la vez; en su lugar, deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.

#### Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de Delstrigo® en pacientes menores de 18 años.

#### Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina, lamivudina y tenofovir DF en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. Se recomienda tener especial cuidado en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal.

#### Insuficiencia Renal

Debido a que Delstrigo® es una tableta de combinación de dosis fija y la dosificación de lamivudina y tenofovir DF no se puede alterar, los pacientes con una depuración de creatinina estimada menor a 50 mL/min no deben recibir Delstrigo

#### Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis de Delstrigo® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a Delstrigo® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

#### Co-administración con Rifabutina

Si Delstrigo® se co-administra con rifabutina, deberá tomarse una tableta de PIFELTRO® aproximadamente 12 horas después de la dosis de Delstrigo®.

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007641 emitido mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191145537
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191145537

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 07 de 2019, numeral 3.1.1.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

#### Composición

Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina, 300 mg de Lamivudina, y 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF).

#### Forma farmacéutica

#### Tableta.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





## Indicaciones

Delstrigo® está indicado para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina, lamivudina o tenofovir.

## Contraindicaciones

Delstrigo® no debe co-administrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de Delstrigo®. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Delstrigo® está contraindicado en pacientes con una previa hipersensibilidad al principio activo o alguno de los componentes

## Precauciones y advertencias

### Exacerbación Aguda grave de Hepatitis B en Pacientes Co-infectados con VIH-1 y VHB

Todos los pacientes con VIH-1 deben analizarse para detectar la presencia de VHB antes de iniciar tratamiento antirretroviral. Delstrigo® no está aprobada para el tratamiento de la infección crónica por VHB, y no se han establecido la seguridad y eficacia de Delstrigo® en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B (p. ej., descompensación hepática e insuficiencia hepática) en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB y que han suspendido la administración de lamivudina o tenofovir DF, dos de los componentes de Delstrigo®. Es necesario supervisar de cerca a los pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB, tanto con seguimiento clínico como de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento con Delstrigo®. Si es apropiado, puede justificarse el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática.

### Nueva Aparición o Deterioro de la Insuficiencia Renal

Se ha informado deterioro renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), con el uso de tenofovir DF, un componente de Delstrigo®.

Debe evitarse Delstrigo® con el uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico (p. ej., dosis altas de o múltiples medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos [NSAID, por las siglas en inglés para nonsteroidal anti-inflammatory drugs o AINES, en español]). Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de dosis altas de o múltiples NSAID en pacientes infectados por VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con tenofovir DF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. Se deben considerar alternativas a los NSAID, si es necesario, en pacientes con riesgo de disfunción renal.

El dolor óseo persistente o que empeora, dolor en las extremidades, fracturas y/o dolor o debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal, y deben motivar una evaluación de la función renal en pacientes en riesgo.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda que se evalúe la depuración de creatinina estimada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según sea clínicamente apropiado durante el tratamiento con Delstrigo®. En pacientes en riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que experimentaron previamente eventos renales mientras recibían adefovir dipivoxil, se recomienda evaluar la depuración de creatinina, fósforo sérico, glucosa en orina y proteína urinaria antes de iniciar el tratamiento con Delstrigo® y periódicamente durante el tratamiento con Delstrigo®.

Los componentes de lamivudina y tenofovir DF de Delstrigo® se excretan principalmente por el riñón. Delstrigo® debe suspenderse si la depuración estimada de creatinina disminuye por debajo de 50 mL por minuto, ya que el ajuste del intervalo de dosis requerido para lamivudina y tenofovir DF no se puede lograr con la tableta de combinación de dosis fija.

#### Interacciones Farmacológicas

Se debe tener precaución al recetar Delstrigo® con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina.

#### Pérdida ósea y defectos de mineralización

##### - Densidad Mineral Ósea

En estudios clínicos en adultos infectados con VIH-1, tenofovir DF (un componente de Delstrigo®) se asoció con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (BMD, por las siglas en inglés para bone mineral density) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un aumento del recambio óseo con relación a los comparadores. Los niveles séricos de hormona paratiroidea y niveles de vitamina D 1,25 también fueron más altos en los sujetos que recibieron tenofovir DF. Para obtener información adicional, consulte la información para prescribir de tenofovir DF.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados a tenofovir DF en la BMD y los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fractura. La evaluación de la BMD debe considerarse para los pacientes adultos infectados con VIH-1 que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea. Aunque no se estudió el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D, tal suplementación puede ser beneficiosa para todos los pacientes. Si hay sospecha de anormalidades óseas, es necesario realizar la consulta adecuada.

##### - Defectos de Mineralización

Se han informado casos de osteomalacia asociados con tubulopatía renal proximal, que se manifiestan como dolor en los huesos o dolor en las extremidades, y que pueden contribuir a fracturas, en asociación con el uso de tenofovir DF. También se han reportado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. La hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a tubulopatía renal proximal se deben considerar en pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten síntomas óseos o musculares persistentes o que empeoran mientras reciben productos que contienen tenofovir DF.

#### Administración conjunta con Otros Productos

Delstrigo® es una combinación de dosis fija de doravirina, lamivudina y tenofovir DF. No administre conjuntamente Delstrigo® con otros medicamentos que contengan lamivudina, o con medicamentos que contengan tenofovir DF o tenofovir alafenamida, o con adefovir dipivoxil. Delstrigo® no debe administrarse con PIFELTRO® a menos que sea necesario para ajustar la dosis (p. ej., con rifabutina).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada. Durante la fase inicial del tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii (PCP, por las siglas en inglés para Pneumocystis jirovecii pneumonia) o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han reportado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

### Reacciones adversas

#### Experiencia de Estudios Clínicos

##### Ensayos clínicos en adultos con tratamiento antirretroviral

La evaluación de seguridad de Delstrigo® en pacientes que no han recibido tratamiento previo con antirretrovirales, infectados con VIH-1, se basa en el análisis de información durante 96 semanas a partir de dos estudios Fase 3, aleatorizados, internacionales, multi-céntricos, doble ciego, con control activo (DRIVE-FORWARD (Protocolo 018) y DRIVE-AHEAD (Protocolo 021)), y están respaldados con la información de un estudio Fase 2b, aleatorizado, internacional, multi-céntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 007 (P007)).

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron ya sea PIFELTRO® 100 mg (n=383) u 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (AUC/3TC). En la Semana 96, el 1% en el grupo de PIFELTRO® y el 2% en el grupo DRV+r presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron Delstrigo® (n=364) o efavirenz/emtricitabina/ tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). Para la Semana 96, 2% en el grupo de Delstrigo® y 7% en el grupo EFV/FTC/TDF presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.}

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Debidas al Tratamiento, de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en >2% de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Delstrigo® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
Desórdenes gastrointestinales	2%	2%	1%	<1%

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diarrea				
Sistema nervioso				
Mareo	<1%	<1%	1%	6%
Trastornos psiquiátricos				
Sueños anormales	0%	0%	<1%	2%
Trastornos de la piel				
Erupción cutánea	<1%	<1%	<1%	5%
NRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.				
Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

### Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anomalías de laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un grado de empeoramiento desde el valor basal), que fueron tratados con PIFELTRO® o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o bien, Delstrigo® o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Delstrigo® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
		N = 383	N = 383	N = 364	N=364
<b>Química Sanguínea</b>					
<b>Bilirrubina total</b>					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	<1%	3%	0%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%
<b>Creatinina (mg/dL)</b>					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	4%	6%	3%	2%
Grado 3-4	>1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba del valor basal	3%	4%	3%	1%
<b>Aspartato aminotransferasa (IU/L)</b>					

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	<2%	2%	<1%	3%
Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	1%	2%
Fosfatasa alcalina (U/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	1%	<1%	2%	2%
Grado 3-4	≥ 5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	5%
Grado 3-4	≥3.0 x ULN	3%	4%	1%	2%
Creatina cinasa (IU/L)					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
Grado 3-4	≥10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%
ULN = límite superior del rango normal. Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.					

### Cambio en los Lípidos a partir del Valor Basal

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 48 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL.

los cambios desde la línea de base en la semana 96 fueron similares a los vistos en la semana 48.

Para colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el inicio a la Semana 48 (PIFELTRO® - DRV+r y Delstrigo® - EFV/FTC/TDF) favoreció a los grupos de tratamiento con doravirina. Se pre-especificaron las comparaciones entre LDL y no HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina en ambos parámetros.

**Tabla 4: Cambio Promedio desde el Valor Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)**

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO®	DRV+r +2 NRTIs	Delstrigo®	EFV/FTC/TDF

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(Unidad)	+2 NRTIs Una vez al día	Una vez al día	Una vez al día	Una vez al día
	N = 320	N = 311	N = 320	N = 307
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
Colesterol total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4
<p>Los sujetos con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: doravirina-PIFELTRO® n=12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: Delstrigo® n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: doravirina-PIFELTRO® n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: Delstrigo® n=3 y EFV/FTC/TDF n=8).</p> <p>*Los valores de P para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron &lt;0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD.</p> <p>Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.</p>				

### Eventos Adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, en la Tabla 5 se presenta el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48. Una menor proporción estadísticamente significativa de los sujetos tratados con Delstrigo® en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF informaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías pre-especificadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y alteración de los sentidos. En la semana 96, la prevalencia de eventos adversos neuropsiquiátricos fue del 26% (96/364) en el grupo Delstrigo y del 59% (213/364) en el grupo EFV / FTC / TDF.

Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

	Delstrigo® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día	Diferencia del Tratamiento (Delstrigo® -EFV/FTC/TDF) Estimado (CI del 95%)*	Valor de P de Dos Colas
	N = 364	N = 364		
Sujetos con uno o más eventos adversos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neuropsiquiátricos				
Mareo	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)	<0.001
Trastornos y alteraciones del sueño	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)	<0.001
Alteración de los sentidos	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)	0.033
Depresión y suicidio/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps <sup>†</sup>
Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps <sup>†</sup>
*Los CI (Intervalos de Confianza, por sus siglas en inglés) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.				
†No especificado previamente para las pruebas estadísticas.				

### Suspensión debida a Eventos Adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios (de pacientes vírgenes a tratamiento previo (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción menor estadísticamente significativa de sujetos que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado de EFV (6.1%) [Diferencia de tratamiento -3.4%, valor de p 0.012].

### Ensayos clínicos en adultos virológicamente suprimidos

La seguridad de Delstrigo, en adultos suprimidos virológicamente, se basó en los datos de la Semana 48 de 670 sujetos en el ensayo DRIVE-SHIFT (Protocolo 024), un ensayo aleatorio, internacional, multicéntrico, abierto en el que se cambiaron sujetos virológicamente suprimidos a partir de un régimen de referencia que consiste en dos INTI en combinación con un inhibidor de la proteasa (PI) potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado con cobicistat, o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) contra Delstrigo. En general, el perfil de seguridad en sujetos adultos con supresión virológica fue similar al de los sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

### Cambio en los lípidos desde la línea de base

En la Tabla 6 se muestran los cambios desde el inicio en la semana 24 en colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Se demostró que un cambio inmediato a DESLTRIGO en el día 1 del estudio es superior a la continuación de un régimen de PI reforzado con ritonavir, según lo evaluado por los cambios medios desde el inicio en el LDL-C en ayunas y el no-HDL-C en ayunas en la Semana de Estudio 24 en cada grupo de tratamiento. El beneficio clínico de estos hallazgos no ha sido demostrado.

**Tabla 6: Cambio medio desde la línea de base en lípidos en ayunas en sujetos adultos con supresión virológica en DRIVE-SHIFT (Semana 24)**

	Delstrigo (Semana 0-24) Una vez al día	PI+ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día	Diferencia estimada
Parámetro de laboratorio Término preferido			

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	N=244		N=124		Diferencia (95% CI)
	Línea base	Cambio	Línea base	Cambio	
Colesterol-LDL (mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -10.1)
Colesterol No-HDL (mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
Colesterol Total (mg/dL)†	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
Triglicéridos (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
Colesterol HDL (mg/dL)†	50.0	-1.3	48.5	1.9	-

Los sujetos con agentes hipolipemiantes al inicio del estudio se excluyeron de estos análisis (Delstrigo n = 26 y PI + ritonavir n = 13).

Los sujetos que iniciaron un agente hipolipemiente después de la línea de base tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de iniciar el agente) arrastrado (Delstrigo n = 4 y PI + ritonavir n = 2).

\* El valor de p para la prueba de hipótesis preespecificada para la diferencia de tratamiento fue <0,0001.

† No especificado previamente para la prueba de hipótesis.

### Experiencia Posterior a la Comercialización

No hay información disponible posterior a la comercialización de Delstrigo®. Consulte la información para prescribir completa de lamivudina y tenofovir DF.

### Interacciones

Delstrigo® es un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1; por lo tanto, Delstrigo® no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. No se proporciona información sobre posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

### Fármacos que Afectan la Función Renal

Debido a que lamivudina y tenofovir se eliminan principalmente mediante los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la administración concomitante de Delstrigo® con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de lamivudina, tenofovir y/u otros fármacos eliminados por vía renal. Algunos ejemplos de fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y NSAID en dosis altas o múltiples.

### Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina se metaboliza principalmente por CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La co-administración de Delstrigo® y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina. La co-administración de Delstrigo® y fármacos que son inhibidores del CYP3A puede dar como resultado el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por las enzimas CYP.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





La Tabla 1 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con Delstrigo®, pero no es exhaustiva. Para posibles interacciones farmacológicas adicionales con lamivudina o tenofovir DF.

Clase de Fármaco Concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario clínico
<b>Antimicobacterianos</b>		
rifabutina*	↓ doravirina  ↔ rifabutina	El uso concomitante de Delstrigo® con rifabutina puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A).  Si Delstrigo® se co-administra con rifabutina, se debe tomar una tableta de PIFELTRO® aproximadamente 12 horas después de la dosis de Delstrigo®.
<b>Agentes antifúngicos azólicos</b>		
fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol	↑ doravirina  ↔ agentes antifún- gicos azólicos	El uso concomitante de Delstrigo® con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A).  No se requiere ajuste de la dosis de cuando Delstrigo® se co-administra con agentes antifúngicos azólicos.
<b>Agentes Antivirales para Hepatitis C</b>		
ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir	Los pacientes que reciben Delstrigo® de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir DF.
<b>Otros Agentes</b>		
Sorbitol	↓ lamivudina	La administración conjunta de dosis únicas de lamivudina y sorbitol dio lugar a una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en la exposición a lamivudina. Cuando sea posible, evite el uso crónico de medicamentos que contienen sorbitol con medicamentos que contienen lamivudina.
↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio		
*La interacción entre doravirina y el fármaco se evaluó en un estudio clínico.		
Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas.		

### Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con Delstrigo®

Se evaluaron las interacciones medicamentosas con doravirina y los siguientes fármacos en estudios clínicos y no se requiere ajuste de dosis para ninguno de estos: hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam o elbasvir/grazoprevir.

No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se co-administra Delstrigo® con buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con base en los resultados de experimentos in vitro y las vías de eliminación conocidas de tenofovir, el potencial de interacciones mediadas por CYP que involucra a tenofovir DF con otros medicamentos es bajo.

No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales, sofosbuvir o tacrolimus en estudios realizados en sujetos sanos.

Lamivudina no se metaboliza significativamente por las enzimas CYP ni inhibe o induce este sistema enzimático; por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente significativas a través de estas vías.

#### Vía de administración

Oral

#### Dosificación y grupo etario

- General

Delstrigo® es un producto de combinación de dosis fija que contiene 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina y 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo (tenofovir DF).

- Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de Delstrigo® en adultos es de una tableta tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

- Dosis Omitida

Si el paciente pierde una dosis de Delstrigo®, debe tomar Delstrigo® tan pronto como sea posible, a menos que esté cerca de la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis a la vez; en su lugar, deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.

- Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de Delstrigo® en pacientes menores de 18 años.

- Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina, lamivudina y tenofovir DF en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. Se recomienda tener especial cuidado en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal.

- Insuficiencia Renal

Debido a que Delstrigo® es una tableta de combinación de dosis fija y la dosificación de lamivudina y tenofovir DF no se puede alterar, los pacientes con una depuración de creatinina estimada menor a 50 mL/min no deben recibir Delstrigo

- Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis de Delstrigo® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a Delstrigo® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Co-administración con Rifabutina**

Si **Delstrigo®** se co-administra con rifabutina, deberá tomarse una tableta de **PIFELTRO®** aproximadamente 12 horas después de la dosis de **Delstrigo®**.

**Condición de venta**  
Venta con fórmula médica

**Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30**

Adicionalmente, la sala considera que Doravirina no es una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 por cuanto corresponde a una molécula con estructura química similar a otros agentes como etravirina y rilpivirina, con los que comparte el mismo mecanismo de acción o diana terapéutica agentes de segunda generación NRTI de segunda generación (*inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos*). Adicionalmente, en virtud del literal b del artículo 4 del Decreto 2085 del 2002 la Sala no encuentra mérito para recomendar la recomendación de nueva entidad por cuanto la molécula de la referencia es similar a otras que han sido aprobadas y comercializadas en Colombia (etravirina).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20191145537 y la información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191145537.

Así mismo, aprobó la versión 3 del Plan de Gestión del Riesgo. Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

**3.1.2 Medicamentos biológicos**

**3.1.2.1 TAKHZYRO® 300 mg solución para inyección.**

Expediente : 20154566  
Radicado : 20181239416 / 20191122492 / 20191135744  
Fecha : 17/07/2019  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

**Composición:**  
Un vial contiene 300 mg de lanadelumab\* en 2 mL de solución.

**Forma farmacéutica:** Solución para inyección

**Indicaciones:**  
Takhzyro® está indicado en la profilaxis para la prevención habitual de ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes mayores de 12 años.

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

**Precauciones y advertencias:**  
Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, deben registrarse cuidadosamente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad. En caso de una reacción de hipersensibilidad grave, la administración de Takhzyro® deberá interrumpirse de inmediato e iniciar el tratamiento adecuado.

### General

Takhzyro® no está destinado para el tratamiento de los ataques agudos de AEH. En caso de un ataque de AEH por disrupción deberá iniciarse tratamiento individualizado con una medicación de rescate aprobada.

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de lanadelumab en pacientes de AEH con actividad normal del C1-INH.

### Interferencia con pruebas de coagulación

El lanadelumab puede aumentar el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) debido a una interacción del lanadelumab con el ensayo de aPTT. Los reactivos empleados en la prueba de laboratorio de aPTT inician la vía intrínseca de la coagulación a través de la activación de la calicreína plasmática en el sistema de contacto. La inhibición de la calicreína plasmática por el lanadelumab puede aumentar aPTT en este ensayo. Ninguno de los aumentos del aPTT en pacientes tratados con Takhzyro® se asociaron con eventos adversos de sangrado anormal. No hubo diferencias en la proporción internacional normalizada (INR) entre grupos de tratamiento.

### Contenido de sodio

Este producto medicinal contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, está esencialmente 'libre de sodio'.

### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa observada con mayor frecuencia (52.4%) asociada con Takhzyro® fueron reacciones en el sitio de inyección (RSI) incluidos dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección y equimosis en el sitio de inyección. De estas RSI, 97% fueron de intensidad leve, 90% se resolvieron al cabo de un día después de la aparición con una mediana de la duración de 6 minutos.

Se observó reacción de hipersensibilidad (prurito, molestia y hormigueo leve y moderado de la lengua) (1,2%).

#### Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 resume las reacciones adversas observadas en el estudio HELP que incluyó 84 sujetos con AEH, quienes recibieron por lo menos una dosis de Takhzyro®.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se define con la siguiente convención:

Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ).

#### Tabla 1: Reacciones adversas informadas con lanadelumab

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema orgánico	Reacción medicamentosa adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad*	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción maculopapular	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Frecuente
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección**	Muy frecuente
Investigaciones	Aumento de la alanina aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	Frecuente

\*La hipersensibilidad incluye: prurito, molestia y hormigueo de la lengua.

\*\*Las reacciones en el sitio de inyección incluyen: dolor, eritema, equimosis, molestia, hematoma, hemorragia, prurito, hinchazón, induración, parestesia, reacción, calor, edema y erupción.

#### Población pediátrica

La seguridad de Takhzyro® fue evaluada en un subgrupo de 23 sujetos de 12 a <18 años. Los resultados del análisis por subgrupos concordaron con los resultados generales del estudio para todos los sujetos.

#### Inmunogenicidad

El tratamiento con lanadelumab ha sido asociado con el desarrollo de anticuerpos contra el medicamento surgidos del tratamiento (ADA) en 11,9% (10/84) de los sujetos. Todos los títulos de anticuerpos fueron bajos. La respuesta de ADA fue transitoria en 20% (2/10) de los sujetos con ADA positivos. El 2,4% (2/84) de los sujetos tratados con lanadelumab dio positivo en la prueba de anticuerpos neutralizantes.

El desarrollo de ADA incluidos los anticuerpos neutralizantes contra Takhzyro® no pareció afectar adversamente los perfiles de farmacocinética (FC) y farmacodinamia (FD) o la respuesta clínica.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal es importante. Permite el monitoreo continuado del balance riesgo/beneficio del producto medicinal. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica. Según las características de lanadelumab, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos administrados conjuntamente.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como es de esperar, el uso concomitante de la medicación de rescate inhibidor de la C1 esterasa da lugar a un efecto aditivo sobre la respuesta al lanadelumab-cHMWK sobre la base del mecanismo de acción (MDA) del lanadelumab y el inhibidor de la C1 esterasa

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Este producto medicinal debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con angioedema hereditario (AEH).

Posología

La dosis inicial recomendada es de 300 mg de lanadelumab cada 2 semanas. En pacientes que permanecen estables libres de ataques mientras reciben tratamiento, se puede considerar una reducción de la dosis de 300 mg de lanadelumab cada 4 semanas, especialmente en pacientes con bajo peso.

Takhzyro® no está destinado al tratamiento de los ataques agudos de AEH.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Takhzyro®, debe indicarse al paciente que se administre la dosis lo más pronto posible dejando por lo menos 10 días entre dosis.

Poblaciones especiales

Ancianos

No es de esperar que la edad afecte la exposición al lanadelumab. No se requiere ajuste de la dosis para pacientes por encima de los 65 años.

Deterioro de la función hepática

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con deterioro de la función hepática. No es de esperar que el deterioro de la función hepática afecte la exposición al lanadelumab. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática.

Deterioro de la función renal

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con deterioro grave de la función renal. No es de esperar que el deterioro de la función renal afecte la exposición al lanadelumab o el perfil de seguridad. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad o la eficacia de Takhzyro® en niños menores de 12 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Takhzyro® está destinado exclusivamente a administración subcutánea (SC).

Cada vial de Takhzyro® está destinado a un solo uso.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La inyección debe restringirse a los sitios de inyección recomendados: el abdomen, los muslos, y la cara externa del brazo. Se recomienda rotar el sitio de inyección.

Takhzyro® puede ser administrado por el mismo paciente o por un cuidador solo después de recibir entrenamiento en la técnica de inyección SC por un profesional de la salud.

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica  
Uso Institucional

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004461 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0 de Noviembre de 2018
- Información para prescribir versión 1.0 de Noviembre de 2018
- Declaración sucinta versión 1.0 de Noviembre de 2018

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:**

Un vial contiene 300 mg de lanadelumab en 2 mL de solución.

**Forma farmacéutica:**

**Solución para inyección**

**Indicaciones:**

Takhzyro® está indicado para la prevención habitual de ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) tipo I o II en pacientes mayores de 12 años.

**Contraindicaciones:**

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

**Precauciones y advertencias:**

**Trazabilidad**

Para mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, deben registrarse cuidadosamente el nombre y el número de lote del producto administrado.

**Reacciones de hipersensibilidad**

Se han observado reacciones de hipersensibilidad. En caso de una reacción de hipersensibilidad grave, la administración de Takhzyro® deberá interrumpirse de inmediato e iniciar el tratamiento adecuado.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## General

Takhzyro® no está destinado para el tratamiento de los ataques agudos de AEH. En caso de un ataque de AEH por disrupción deberá iniciarse tratamiento individualizado con una medicación de rescate aprobada.

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de lanadelumab en pacientes de AEH con actividad normal del C1-INH.

### Interferencia con pruebas de coagulación

El lanadelumab puede aumentar el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) debido a una interacción del lanadelumab con el ensayo de aPTT. Los reactivos empleados en la prueba de laboratorio de aPTT inician la vía intrínseca de la coagulación a través de la activación de la calicreína plasmática en el sistema de contacto. La inhibición de la calicreína plasmática por el lanadelumab puede aumentar aPTT en este ensayo. Ninguno de los aumentos del aPTT en pacientes tratados con Takhzyro® se asociaron con eventos adversos de sangrado anormal. No hubo diferencias en la proporción internacional normalizada (INR) entre grupos de tratamiento.

### Contenido de sodio

Este producto medicinal contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, está esencialmente 'libre de sodio'.

### Reacciones adversas:

- Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa observada con mayor frecuencia (52.4%) asociada con Takhzyro® fueron reacciones en el sitio de inyección (RSI) incluidos dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección y equimosis en el sitio de inyección. De estas RSI, 97% fueron de intensidad leve, 90% se resolvieron al cabo de un día después de la aparición con una mediana de la duración de 6 minutos.

Se observó reacción de hipersensibilidad (prurito, molestia y hormigueo leve y moderado de la lengua) (1,2%).

- Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 resume las reacciones adversas observadas en el estudio HELP que incluyó 84 sujetos con AEH, quienes recibieron por lo menos una dosis de Takhzyro®.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se define con la siguiente convención:

Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ).





Tabla 1: Reacciones adversas informadas con lanadelumab

Clase de sistema orgánico	Reacción medicamentosa adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad*	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción maculopapular	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Frecuente
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección**	Muy frecuente
Investigaciones	Aumento de la alanina aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	Frecuente

\*La hipersensibilidad incluye: prurito, molestia y hormigueo de la lengua.

\*\*Las reacciones en el sitio de inyección incluyen: dolor, eritema, equimosis, molestia, hematoma, hemorragia, prurito, hinchazón, induración, parestesia, reacción, calor, edema y erupción.

- Población pediátrica

La seguridad de Takhzyro® fue evaluada en un subgrupo de 23 sujetos de 12 a <18 años. Los resultados del análisis por subgrupos concordaron con los resultados generales del estudio para todos los sujetos.

- Inmunogenicidad

El tratamiento con lanadelumab ha sido asociado con el desarrollo de anticuerpos contra el medicamento surgidos del tratamiento (ADA) en 11,9% (10/84) de los sujetos. Todos los títulos de anticuerpos fueron bajos. La respuesta de ADA fue transitoria en 20% (2/10) de los sujetos con ADA positivos. El 2,4% (2/84) de los sujetos tratados con lanadelumab dio positivo en la prueba de anticuerpos neutralizantes.

El desarrollo de ADA incluidos los anticuerpos neutralizantes contra Takhzyro® no pareció afectar adversamente los perfiles de farmacocinética (FC) y farmacodinamia (FD) o la respuesta clínica.



- **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal es importante. Permite el monitoreo continuado del balance riesgo/beneficio del producto medicinal. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas.

#### Interacciones

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica. Según las características de lanadelumab, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos administrados conjuntamente.

Como es de esperar, el uso concomitante de la medicación de rescate inhibidor de la C1 esterasa da lugar a un efecto aditivo sobre la respuesta al lanadelumab-cHMWK sobre la base del mecanismo de acción (MDA) del lanadelumab y el inhibidor de la C1 esterasa.

#### Vía de administración:

Subcutánea.

#### Dosificación y grupo etario:

Este producto medicinal debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con angioedema hereditario (AEH).

- **Posología**  
La dosis inicial recomendada es de 300 mg de lanadelumab cada 2 semanas. En pacientes que permanecen estables libres de ataques mientras reciben tratamiento, se puede considerar una reducción de la dosis de 300 mg de lanadelumab cada 4 semanas, especialmente en pacientes con bajo peso.

**Takhzyro® no está destinado al tratamiento de los ataques agudos de AEH.**

- **Dosis omitidas**  
Si se omite una dosis de Takhzyro®, debe indicarse al paciente que se administre la dosis lo más pronto posible dejando por lo menos 10 días entre dosis.
- **Poblaciones especiales**

#### - Ancianos

No es de esperar que la edad afecte la exposición al lanadelumab. No se requiere ajuste de la dosis para pacientes por encima de los 65 años.

#### - Deterioro de la función hepática

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con deterioro de la función hepática. No es de esperar que el deterioro de la función hepática afecte la exposición al lanadelumab. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática.

#### - Deterioro de la función renal

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han llevado a cabo estudios en pacientes con deterioro grave de la función renal. No es de esperar que el deterioro de la función renal afecte la exposición al lanadelumab o el perfil de seguridad. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

- Población pediátrica

No se han establecido la seguridad o la eficacia de Takhzyro® en niños menores de 12 años. No hay datos disponibles.

- Método de administración

Takhzyro® está destinado exclusivamente a administración subcutánea (SC).

Cada vial de Takhzyro® está destinado a un solo uso.

La inyección debe restringirse a los sitios de inyección recomendados: el abdomen, los muslos, y la cara externa del brazo. Se recomienda rotar el sitio de inyección.

Takhzyro® puede ser administrado por el mismo paciente o por un cuidador solo después de recibir entrenamiento en la técnica de inyección SC por un profesional de la salud.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica. Uso Institucional

Norma farmacológica: 7.9.0.0.N100, únicamente está indicado para la prevención habitual de ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) tipo I o II en pacientes mayores de 12 años.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión 1.0 de Noviembre de 2018, la IPP versión 1.0 de Noviembre de 2018 y la declaración sucinta versión 1.0 de Noviembre de 2018 en cuanto a las indicaciones y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 1.0 del PGR del producto se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.1.2.2 POLIVY®**  
Expediente : 20167788  
Radicado : 20191153261  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:  
Cada mL contiene 20mg de Polatuzumab vedotina

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión.

**Indicaciones:**

Polivy en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes que hayan recibido al menos un tratamiento anterior.

**Contraindicaciones:**

Polivy está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al polatuzumab vedotina o a cualquiera de los excipientes.

**Precauciones y advertencias:**

Mielodepresión

Se han notificado eventos graves e intensos de neutropenia y neutropenia febril en pacientes tratados con Polivy ya desde el primer ciclo de tratamiento. Se debe considerar la pertinencia de administrar profilaxis con factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF). También puede aparecer trombocitopenia o anemia de grado 3 o 4 con el tratamiento con Polivy. Antes de administrar cada dosis de Polivy debe comprobarse el hemograma completo. En los pacientes con neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o 4 se debe considerar la pertinencia de hacer controles analíticos más frecuentes y/o de retrasar o suspender definitivamente el tratamiento con Polivy.

**Neuropatía periférica**

Se ha notificado la aparición de neuropatía periférica en pacientes tratados con Polivy ya desde el primer ciclo de tratamiento, y el riesgo aumenta con las dosis sucesivas. En los pacientes que ya padecían anteriormente una neuropatía periférica, esta puede empeorar. La neuropatía periférica notificada en los pacientes tratados con Polivy es predominantemente sensitiva; sin embargo, también se han notificado casos de neuropatía periférica motora y sensitivomotora. Se debe vigilar la aparición de síntomas de neuropatía periférica, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, disestesia, dolor neuropático sensación de ardor, debilidad o alteración de la marcha. En los pacientes en los que aparezca una neuropatía periférica o que presenten un empeoramiento de la que ya padecían puede ser necesario retrasar el tratamiento con Polivy, reducir la dosis o suspenderlo definitivamente.

**Infecciones**

Se ha notificado en pacientes tratados con Polivy la aparición de infecciones graves, potencialmente mortales o mortales, incluidas infecciones oportunistas, como neumonía (incluidas la debida a Pneumocystis jirovecii y otras neumonías micóticas), bacteriemia, sepsis, infección herpética e infección por citomegalovirus. Durante el tratamiento se debe vigilar estrechamente la aparición de signos de infección bacteriana, micótica o vírica. Debe considerarse la pertinencia de administrar una profilaxis antiinfecciosa. En los pacientes que presenten una infección grave se suspenderá definitivamente la administración de Polivy y de toda quimioterapia concurrente.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de LMP con el tratamiento con Polivy. Se debe vigilar estrechamente la aparición o el empeoramiento de alteraciones neurológicas, cognitivas o conductuales que sean indicativas de LMP. Si se sospecha una LMP, se debe interrumpir la administración de Polivy y de toda quimioterapia concurrente, y en caso de confirmarse el diagnóstico, se suspenderá el tratamiento definitivamente.

### Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con gran masa tumoral y un tumor de proliferación rápida pueden tener más riesgo de presentar un síndrome de lisis tumoral. Antes de iniciar el tratamiento con Polivy deben tomarse las medidas adecuadas, de conformidad con las directrices locales. Se debe vigilar estrechamente la aparición de un síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con Polivy.

### Toxicidad embriofetal

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y los resultados de los estudios preclínicos, Polivy puede perjudicar al feto si se administra a la embarazada. Se debe informar a las embarazadas del riesgo para el feto.

Se indicará a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Polivy y hasta que hayan pasado al menos 9 meses desde la última dosis. Se indicará a los pacientes varones con parejas femeninas que pudieran quedarse embarazadas que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Polivy y hasta que hayan pasado al menos 6 meses desde la última dosis.

### Hepatotoxicidad

Se han observado casos graves de hepatotoxicidad compatibles con una lesión hepatocelular, como elevaciones de la concentración de transaminasas o de bilirrubina, en pacientes tratados con Polivy. El riesgo puede ser mayor en los pacientes con una hepatopatía previa o altas concentraciones iniciales de enzimas hepáticas, o que estén recibiendo también otros medicamentos. Se deben vigilar las concentraciones de enzimas hepáticas y de bilirrubina.

### Reacciones adversas:

#### Ensayos clínicos

#### Resumen del perfil de seguridad

Se calcula que 588 pacientes han recibido Polivy durante el programa de desarrollo clínico de este medicamento, considerado en su conjunto. Las reacciones adversas (RA) descritas en este apartado se identificaron durante el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) que habían sido tratados anteriormente y que participaron en el ensayo clínico fundamental GO29365. Están incluidos los pacientes de la fase de preinclusión para el estudio de la seguridad (n=6) y los pacientes aleatorizados (n=39) que recibieron Polivy en combinación con bendamustina y rituximab (BR), en comparación con los pacientes aleatorizados (n=39) que recibieron solo BR [28]. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del tratamiento con Polivy recibieron una cifra mediana de 5 ciclos de tratamiento, mientras que los asignados aleatoriamente al grupo del tratamiento comparativo recibieron una cifra mediana de 3 ciclos de tratamiento.

#### Resumen tabular de las RA registradas en los ensayos clínicos

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la tabla 3 se enumeran las RA según las categorías del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class, SOC).

Las RA notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 30\%$ ) en los pacientes tratados con Polivy en combinación con BR eran anemia, trombocitopenia, neutropenia, fatiga, diarrea, náuseas y pirexia (fiebre) [28]. Se notificaron eventos adversos graves en el 64,4% de los pacientes tratados con Polivy más BR, que consistieron en neutropenia febril (11,1%), pirexia (8,9%), neumonía (8,9%), anemia (4,4%), hemorragia de úlcera de duodeno (4,4%), sepsis (4,4%) y trombocitopenia (4,4%).

Las RA que obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en  $>5\%$  de los pacientes fueron la trombocitopenia (8,9%) y la neutropenia (6,7%).

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas aparecidas en pacientes con LDLBG que habían sido tratados anteriormente y estaban recibiendo Polivy en combinación con BR

Reacciones adversas	Polivy + bendamustina + rituximab N=45		Bendamustina + rituximab N=39	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Neumonía <sup>a</sup>	15,6	6,7	10,3	0
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>				
Anemia	46,7	24,4	25,6	17,9
Neutropenia	46,7	40,0	38,5	33,3
Trombocitopenia	46,7	37,8	28,2	23,1
Neutropenia febril	11,1	11,1	12,8	12,8
Leucopenia	11,1	6,7	12,8	7,7
Linfopenia	11,1	11,1	0	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Apetito disminuido	26,7	2,2	20,5	0
Hipopotasemia	15,6	6,7	7,7	2,6

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipoalbuminemia	13,3	2,2	5,1	0
Hipocalcemia	11,1	2,2	2,6	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Neuropatía periférica	20,0	0	2,6	0
Mareo	13,3	0	7,7	0
Neuropatía periférica sensitiva	13,3	0	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	15,6	0	20,5	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	37,8	4,4	28,2	5,1
Náuseas	33,3	0	41,0	0
Estreñimiento	17,8	0	20,5	2,6
Vómitos	17,8	2,2	12,8	0
Dolor abdominal	11,1	4,4	10,3	2,6
Dolor en la zona superior del abdomen	11,1	2,2	5,1	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Prurito	13,3	0	10,3	2,6
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Fatiga	40,0	4,4	35,9	2,6
Pirexia	33,3	2,2	23,1	0
Astenia	11,1	0	15,4	0
Escalofríos	11,1	0	7,7	0
<b>Exploraciones complementarias</b>				

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso disminuido	15,6	2,2	7,7	2,6
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				
Reacción relacionada con la infusión <sup>b</sup>	33,3	6,7	23,1	10,3

<sup>a</sup> RA asociada a desenlace mortal.

<sup>b</sup> Definida como todos los eventos adversos notificados como relacionados con el tratamiento del estudio en las 24 horas posteriores a la infusión de este.

Descripción de algunas reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

#### Mielodepresión

La neutropenia obligó a suspender definitivamente la administración de Polivy en el 8,9% de los pacientes del grupo de Polivy más BR, frente al 2,6% de los pacientes del grupo de BR que tuvieron que suspender definitivamente el tratamiento. Los eventos de trombocitopenia obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en el 11,1% de los pacientes del grupo de Polivy más BR y el 5,1% de los pacientes del grupo de BR. La anemia no obligó a suspender definitivamente el tratamiento en ningún paciente, ni del grupo de Polivy más BR ni del grupo de BR.

#### Neuropatía periférica (NP)

En el grupo de Polivy más BR, se notificaron eventos de NP de grado 1 en el 26,7% de los pacientes y de grado 2 en el 13,3%. En el grupo de BR se notificaron eventos de NP de grado 1 en el 2,6% de los pacientes y de grado 2 en el 5,1%. Ni en el grupo de Polivy más BR ni en el de BR se notificaron eventos de NP de grado 3-5. La NP obligó a suspender definitivamente el tratamiento con Polivy en el 2,2% de los pacientes y a reducir la dosis en el 4,4%. En ningún paciente del grupo de BR se suspendió definitivamente el tratamiento o se redujo la dosis debido a NP. En el grupo de Polivy más BR, la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio y el primer evento de NP fue de 1,8 meses, y en el 61,1% de los pacientes con eventos de NP se notificó la resolución del evento.

#### Infecciones

Se notificaron infecciones, que incluyen la neumonía y otros tipos de infecciones, en el 53,3% de los pacientes del grupo de Polivy más BR y el 51,3% de los pacientes del grupo de BR. En el grupo de Polivy más BR, se notificaron infecciones graves en el 28,9% de los pacientes e infecciones mortales en el 8,9%. En el grupo de BR, se notificaron infecciones graves en el 30,8% de los pacientes e infecciones mortales en el 10,3%. La infección obligó a suspender definitivamente el tratamiento en un paciente (2,2%) del grupo de Polivy más BR, frente al 5,1% de los pacientes en el grupo de BR.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se produjo un caso de LMP, que resultó mortal, en un paciente tratado con Polivy más bendamustina y obinutuzumab. Este paciente había recibido anteriormente tres líneas de tratamiento que incluyeron anticuerpos anti-CD20.

#### Hepatotoxicidad

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





En otro estudio se notificaron dos casos de hepatotoxicidad grave (lesión hepatocelular y esteatosis hepática), ambos reversibles.

#### Toxicidad gastrointestinal

Se notificaron eventos de toxicidad gastrointestinal en el 80,0% de los pacientes del grupo de Polivy más BR, frente al 64,1% de los pacientes del grupo de BR. La mayor parte fueron de grado 1-2, y se notificaron eventos de grado 3-4 en el 22,2% de los pacientes del grupo de Polivy más BR, frente al 12,8% de los pacientes del grupo de BR. Los eventos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron diarrea y náuseas.

#### Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos de las interacciones farmacológicas con la administración de Polivy a seres humanos.

Interacciones farmacológicas con fármacos coadministrados que son inhibidores, inductores o sustratos de las CYP3A

Según las simulaciones del modelo farmacocinético fisiológico de la MMAE liberada a partir del polatuzumab vedotina, los inhibidores potentes de las CYP3A (como el ketoconazol) pueden aumentar en un 48% el área bajo la curva de la concentración en función del tiempo (ABC) de la MMAE no conjugada. Se debe vigilar más estrechamente a los pacientes que estén recibiendo también un inhibidor potente de las CYP3A por si aparecieran señales de toxicidad. Los inductores potentes de las CYP3A (como la rifampicina) pueden disminuir en un 49% el ABC de la MMAE no conjugada.

El modelo no predice que la MMAE no conjugada modifique el ABC de los fármacos coadministrados que sean sustratos de las CYP3A (como el midazolam).

Interacciones farmacológicas del rituximab y la bendamustina en combinación con el polatuzumab vedotina

La coadministración de Polivy no afecta a la farmacocinética del rituximab ni a la de la bendamustina. Según el análisis farmacocinético poblacional, la coadministración de rituximab se asocia a un aumento del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAE conjugada con el anticuerpo (MMAEac) del 24% y a una disminución del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAE no conjugada del 37%. No es preciso ajustar la dosis.

La bendamustina no afecta al área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAEac ni de la MMAE no conjugada.

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

#### Dosificación y Grupo etario: Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico deberá ser autorizada por el médico prescriptor.

Para evitar los errores de medicación es importante examinar las etiquetas del vial y comprobar que el medicamento que se va a preparar y administrar es Polivy.

El tratamiento con Polivy debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Polivy debe reconstituirse y diluirse siguiendo una técnica aséptica y bajo la supervisión de un profesional sanitario. Polivy debe administrarse en infusión intravenosa a través de una vía de infusión reservada al mismo y equipada con un filtro en línea o adicional estéril, apirógeno y con baja afinidad por las proteínas (tamaño de poro: 0,2 o 0,22  $\mu\text{m}$ ) y un catéter. No debe administrarse en inyección i.v. lenta ni rápida (en embolada).

La información sobre el rituximab y la bendamustina debe consultarse en las respectivas fichas técnicas. En la tabla 2 se especifican las modificaciones de la dosis recomendadas en los pacientes que presenten neutropenia o trombocitopenia.

#### Dosis recomendada

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg administrados en infusión intravenosa cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab, durante 6 ciclos. El Polivy, la bendamustina y el rituximab se pueden administrar en el orden que se desee el día 1 de cada ciclo. La dosis recomendada de bendamustina es de 90 mg/m<sup>2</sup>/día el día 1 y el 2 cuando se administra con Polivy y rituximab.

Si el paciente no ha recibido premedicación, antes de comenzar la infusión de Polivy administre un antihistamínico y un antipirético. La dosis inicial de Polivy debe administrarse en forma de infusión intravenosa de 90 minutos de duración. Se debe vigilar la aparición de reacciones relacionadas con la infusión durante esta y hasta al menos 90 minutos después de haber terminado de administrar la dosis inicial. Si el paciente tolera bien la primera infusión, la siguiente dosis de Polivy se puede administrar en infusión de 30 minutos de duración; se deberá vigilar al paciente durante la misma y hasta al menos 30 minutos después de haber terminado su administración.

#### Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis programada de Polivy, deberá administrarse lo antes posible, y se reajustará el esquema de administración para mantener el intervalo de 21 días entre dosis.

#### Modificaciones de la dosis

Si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión, se debe ralentizar o interrumpir la infusión de Polivy. Si la reacción es potencialmente mortal, se debe suspender la administración de Polivy de manera inmediata y permanente.

En la tabla 1 se resumen las modificaciones de la dosis en los pacientes que presenten una neuropatía periférica (NP).

Tabla 1 Modificaciones de la dosis de Polivy en los pacientes con neuropatía periférica

Intensidad el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
Grado 2-3	<p>Interrumpa la administración de Polivy hasta que la NP mejore a grado <math>\leq 1</math>.</p> <p>Si la NP mejora a grado <math>\leq 1</math> el día 14 o antes, reanude la administración de Polivy reduciendo permanentemente la dosis a 1,4 mg/kg.</p> <p>Si ya se había reducido anteriormente la dosis a 1,4 mg/kg,</p>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.  Si la NP no mejora a grado $\leq 1$ el día 14 o antes, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.
Grado 4	Suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.

En la tabla 2 se resumen las modificaciones de la dosis en los pacientes que presenten mielodepresión.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2. Modificaciones de la dosis de Polivy, bendamustina y rituximab en los pacientes con mielodipresión

Intensidad el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis <sup>a</sup>
Neutropenia de grado 3-4	<p>Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) aumente a &gt;1000 <math>\mu</math>l.</p> <p>Si la CAN aumenta a &gt;1000 <math>\mu</math>l el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis.</p> <p>Si la CAN aumenta a &gt;1000 <math>\mu</math>l después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m<sup>2</sup> a 70 mg/m<sup>2</sup> o de 70 mg/m<sup>2</sup> a 50 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m<sup>2</sup>, suspenda definitivamente todo el tratamiento.</li> </ul>
Trombocitopenia de grado 3-4	<p>Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra de plaquetas aumente a &gt;75 000 <math>\mu</math>l.</p> <p>Si la cifra de plaquetas aumenta a &gt;75 000 <math>\mu</math>l el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis.</p> <p>Si la cifra de plaquetas aumenta a &gt;75 000 <math>\mu</math>l después del día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m<sup>2</sup> a 70 mg/m<sup>2</sup> o de 70 mg/m<sup>2</sup> a 50 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m<sup>2</sup>, suspenda definitivamente todo el tratamiento.</li> </ul>

<sup>a</sup> Si la causa primaria es el linfoma, puede que no haya que reducir la dosis de bendamustina.

**Pautas posológicas especiales**

**Uso en pediatría**

No se han determinado la seguridad y la eficacia de Polivy en niños y adolescentes (menores de 18 años).

**Uso en geriatría**

No es preciso ajustar la dosis de Polivy en los pacientes de 65 años en adelante.

**Disfunción renal**

No es preciso ajustar la dosis de Polivy en los pacientes con un aclaramiento de la creatinina (ClCr)  $\geq$ 30 ml/min. No se ha determinado una dosis recomendada en los pacientes con ClCr <30 ml/min

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis de Polivy en los pacientes con concentraciones de aspartato-transaminasa (AST) o alanina-transaminasa (ALT) de hasta 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o concentraciones de bilirrubina total de hasta 1,5 veces el LSN. No se ha determinado una dosis recomendada en los pacientes con concentraciones de AST  $>2,5 \times \text{LSN}$  o ALT  $>2,5 \times \text{LSN}$ , o de bilirrubina total  $>1,5 \times \text{LSN}$ , o en los pacientes receptores de un trasplante hepático.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CDS 1.0 Diciembre 2018 allegado mediante radicado No. 20191153261
- Información para prescribir versión CDS 1.0 Diciembre 2018 allegado mediante radicado No. 20191153261

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar los resultados del estudio GO29365 con mayor tiempo de seguimiento que permitan evaluar un adecuado balance beneficio riesgo, además de estudios clínicos fase III. Lo allegado corresponde a un estudio fase IB/II que se encuentra en curso que si bien presenta resultados favorables en la tasa de respuesta completa, no es posible evaluar desenlaces como sobrevida global y sobrevida libre de progresión por encontrarse inmaduros, como el interesado en sus conclusiones lo reconoce.

Así mismo, la sala observa altas incidencias de eventos adversos (infecciones 64%, leucopenia, neutropenia, 20%, etc) y tasas de ADA de 6%, por lo que se requiere información clínica adicional, incluyendo datos sobre calidad de vida.

Adicionalmente, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Finalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisada la versión 1 del PGR y acorde a la novedad del producto se solicita allegar estrategias de farmacovigilancia activa.

### 3.1.2.3 INCRELEX 10MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20154631  
Radicado : 20181240647 / 20181264041 / 20191092160 / 20191108736 / 20191122567  
Fecha : 28/06/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada mL contiene 10mg de Mecasermina

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

**Indicaciones:**

Tratamiento de larga duración de trastornos del crecimiento en niños y adolescentes (de 2 a 18 años) con un déficit primario grave del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (déficit primario de IGF).

El déficit primario de IGF grave viene definido por las siguientes características:

- Puntuación de Desviación Estándar (SDS) para la talla  $\leq -3,0$
- Niveles basales de IGF 1 por debajo del percentil 2,5 para la edad y el sexo correspondientes
- Niveles suficientes de hormona del crecimiento (GH)
- Exclusión de formas secundarias de déficit de IGF 1 como la malnutrición, el hipotiroidismo o el tratamiento crónico a dosis farmacológicas de esteroides antiinflamatorios.

En el déficit primario de IGF-1 (IGFD, por sus siglas en inglés) grave se incluyen pacientes que presentan mutaciones en el receptor de la GH (GHR), en la vía de señalización activada por el GHR, y con anomalías en el gen del IGF 1. Como estos pacientes no presentan insuficiencia de GH, no es de esperar que respondan adecuadamente al tratamiento con GH exógena. En los casos que se considere necesario, como ayuda para el diagnóstico, el médico puede decidir realizar un test de generación de IGF-1.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Neoplasia activa o sospecha de la misma. El tratamiento debe suspenderse si aparece algún indicio de neoplasia.

Dado que Increlex contiene alcohol bencílico, no debe administrarse a neonatos o recién nacidos prematuros.

**Precauciones y advertencias:**

Antes de iniciar el tratamiento con mecasermina es necesario corregir cualquier carencia nutricional o insuficiencia tiroidea.

Mecasermina no es un sustituto del tratamiento con GH.

Mecasermina no debe emplearse para estimular el crecimiento de pacientes con epífisis ya cerradas.

Mecasermina debe administrarse un poco antes o después de una comida o tentempié, ya que puede tener efectos hipoglucémicos similares a los de la insulina. Debe prestarse especial atención a niños pequeños, niños con antecedentes de hipoglucemia y niños con problemas para comer. Los pacientes deben evitar cualquier actividad de alto riesgo en las 2-3 horas siguientes a la administración de la dosis, especialmente al principio del tratamiento con mecasermina y hasta que se haya conseguido establecer una dosis bien tolerada de Increlex. Si una persona con hipoglucemia grave está inconsciente o no puede ingerir alimentos normalmente, puede necesitar una inyección de glucagón. Las personas con antecedentes de hipoglucemia grave deben tener siempre glucagón a mano. Al prescribirse por primera vez, el médico debe explicar a los padres cuáles son los signos, síntomas y tratamiento de la hipoglucemia, incluidas las inyecciones de glucagón.

En el caso de pacientes diabéticos, al usar este medicamento puede ser necesario reducir las dosis de insulina u otros medicamentos hipoglucemiantes.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de empezar el tratamiento con mecasermina se recomienda realizar un ecocardiograma a todos los pacientes. También es conveniente hacer un ecocardiograma cuando el paciente termine el tratamiento. Si se observan anomalías en el ecocardiograma o el paciente presenta síntomas cardiovasculares, conviene realizar un seguimiento ecocardiográfico.

Con el uso de este medicamento se han notificado casos de hipertrofia del tejido linfático (p. ej., amigdalas) asociada con complicaciones tales como ronquidos, apnea del sueño y derrames crónicos del oído medio. Deben llevarse a cabo exploraciones de manera periódica así como cuando aparezcan síntomas clínicos para descartar posibles complicaciones o para iniciar un tratamiento adecuado.

Al igual que ocurre con la administración terapéutica de GH, en pacientes tratados con mecasermina se han notificado casos de hipertensión intracraneal (HI) con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos. Los signos y síntomas asociados con la hipertensión intracraneal remitieron tras la interrupción del tratamiento. Conviene hacer una funduscopia al comenzar el tratamiento con mecasermina, así como periódicamente durante el transcurso del mismo y cuando aparezcan síntomas clínicos.

En pacientes que experimentan un crecimiento rápido puede producirse epifisiólisis de la cabeza femoral (con la posibilidad de derivar en necrosis avascular) y/o progresión de la escoliosis. Durante el tratamiento con mecasermina conviene tener en cuenta estas patologías, así como otros síntomas y signos que se sabe que están asociados al tratamiento con GH en general. Debe valorarse a cualquier paciente que comience a cojear o se queje de dolor en la cadera o en la rodilla.

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad, urticaria, prurito y eritema en pacientes tratados con Increlex. Estos casos han sido tanto sistémicos como locales en el lugar de inyección. Se ha notificado un pequeño número de casos indicativos de anafilaxis que requirieron hospitalización. Debe informarse a los padres y a los pacientes de la posibilidad de que dichas reacciones aparezcan, y de que si se produce una reacción alérgica sistémica deben suspender el tratamiento y acudir rápidamente al médico.

Debe reconsiderarse el tratamiento si después de un año los pacientes continúan sin responder al mismo.

Las personas con reacciones alérgicas al IGF-1 inyectado, que presenten niveles elevados de IGF-1 en sangre después de la inyección o no respondan al tratamiento sin una causa justificada, pueden estar produciendo anticuerpos contra el IGF-1 inyectado. Esto puede ocurrir a través de la producción de IgE anti IGF-1, anticuerpos de sostenimiento o anticuerpos neutralizantes, respectivamente. En tales casos se debe considerar la prueba de determinación de anticuerpos.

#### Excipientes

Increlex contiene 9 mg/ml de alcohol bencílico como conservante.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones tóxicas y anafilactoides en lactantes y en niños de hasta 3 años de edad.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, lo que se considera esencialmente exento de sodio.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de reacciones adversas se han extraído de un total de 413 pacientes de ensayos clínicos con IGFD primario grave. Los datos también se recogieron a partir de la vigilancia post-comercialización.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente de los ensayos clínicos fueron cefalea (44%), hipoglucemia (28%), vómitos (26%), hipertrofia en el lugar de la inyección (17%), y otitis media (17%).

La hipertensión intracraneal/aumento de la presión intracraneal se produjo en 4 (0,96%) de los pacientes de los ensayos clínicos y aparecía en sujetos de 7-9 años no tratados previamente.

Durante los ensayos clínicos en otras indicaciones en un total de aproximadamente 300 pacientes, en un 8% de pacientes se recibieron notificaciones de hipersensibilidad sistémica y/o local. También hubo notificaciones de hipersensibilidad sistémica del uso post-comercialización, de los que algunos casos fueron indicativos de anafilaxis. También se recibieron notificaciones post-comercialización de reacciones alérgicas locales.

Algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a mecasermina. No se observó ninguna atenuación del crecimiento como consecuencia del desarrollo de anticuerpos.

#### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 figuran las reacciones adversas muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) notificadas durante los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Durante la utilización postautorización de Increlex se han identificado otras reacciones adversas. Debido a que estas reacciones adversas se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia (no conocida).





Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la poscomercialización
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuentes</u> : Hipertrofia del timo	
Trastornos del sistema inmune		<u>No conocida</u> : hipersensibilidad sistémica (anafilaxis, urticaria generalizada, angioedema, disnea), reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección (prurito, urticaria)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> : Hipoglucemia <u>Frecuentes</u> : Crisis hipoglucémica hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> : Depresión, nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> : Cefalea <u>Frecuentes</u> : Convulsiones, mareo, temblor <u>Poco frecuentes</u> : hipertensión intracraneal benigna	
Trastornos oculares	<u>Frecuentes</u> : Papiledema	
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Muy frecuentes</u> : otitis media <u>Frecuentes</u> : Hipoacusia, otalgia, presencia de líquido en el oído medio	
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes</u> : Murmullo cardíaco, taquicardia <u>Poco frecuentes</u> : cardiomegalia, hipertrofia ventricular, insuficiencia mitral, insuficiencia tricuspídea	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes</u> : Síndrome de apnea del sueño, hipertrofia adenoidea, hipertrofia amigdalal, ronquidos	

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la poscomercialización
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes:</u> Vómitos, dolor abdominal superior <u>Frecuentes:</u> dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes:</u> Hipertrofia cutánea, textura capilar anormal	<u>No conocida:</u> alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes:</u> artralgia, dolor en extremidades <u>Frecuentes:</u> escoliosis, mialgia	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuentes:</u> nevus melanocítico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Frecuentes:</u> Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes:</u> Hipertrofia del lugar de inyección, hematoma en el lugar de la inyección <u>Frecuentes:</u> dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, eritema en lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección <u>Poco frecuentes:</u> erupción en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, lipohipertrofia	
Exploraciones complementarias	<u>Poco frecuentes:</u> aumento de peso	
Procedimientos médicos y quirúrgicos	<u>Frecuentes:</u> Inserción de tubo de timpanostomía	

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la poscomercialización
-------------------------------------	---	---

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad local/sistémica

Ensayo clínico

Durante los ensayos clínicos en otras indicaciones (en total aproximadamente 300 pacientes) el 8% de los pacientes notificaron reacciones de hipersensibilidad sistémica y/o local. Todos los casos fueron de gravedad leve o moderada y ninguno fue grave.

Notificaciones post-comercialización

La hipersensibilidad sistémica incluyó síntomas como anafilaxis, urticaria generalizada, angioedema y disnea. Los síntomas indicativos de anafilaxis incluyeron urticaria, angioedema y disnea. Algunos pacientes requirieron hospitalización. Tras la re-administración, los síntomas no vuelven a reproducirse en todos los pacientes. También hubo notificaciones de reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección. Típicamente fueron prurito y urticaria.

Hipoglucemia

De los 115 (28%) sujetos con uno o más episodios de hipoglucemia, hubo 6 pacientes que sufrieron una crisis hipoglucémica en una o más ocasiones. Generalmente, los síntomas de hipoglucemia se evitaban tomando una comida o tentempié un poco antes o después de la administración de Increlex.

Hipertrofia en el lugar de la inyección

Esta reacción se produjo en 71 (17%) de los sujetos de los ensayos clínicos y generalmente se asoció con la incorrecta rotación de las inyecciones. El problema se resolvía rotando adecuadamente el lugar de inyección.

Hipertrofia amigdalal

Esto se detectó en 38 (9%) de los sujetos, especialmente en los primeros 1 a 2 años de terapia, con un menor crecimiento amigdalal en los años siguientes.

Ronquidos

Aparecieron normalmente durante el primer año de tratamiento, y se notificaron en 30 sujetos (7%).

Hipertensión intracraneal/aumento de la presión intracraneal

Se produjo en 4 sujetos (0,96%); en dos sujetos Increlex se suspendió y no se reanudó posteriormente; en dos sujetos el evento no recurrió tras reiniciar Increlex a una dosis reducida. Los 4 sujetos se recuperaron del evento sin secuelas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y de otros medicamentos hipoglucemiantes.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con mecasermina debe ser supervisado por un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con trastornos del crecimiento.

Posología

La dosis debe determinarse de manera individual para cada paciente. La dosis inicial recomendada de mecasermina es de 0,04 mg/kg de peso corporal dos veces al día inyectada por vía subcutánea. Si no se produce ninguna reacción adversa importante durante al menos una semana, se puede aumentar la dosis en incrementos de 0,04 mg/kg hasta un máximo de 0,12 mg/kg dos veces al día. Aún no han sido evaluadas dosis superiores a 0,12 mg/kg dos veces al día en niños con un déficit primario de IGF-1 grave.

Se puede administrar una dosis inferior si la dosis recomendada no es bien tolerada por el paciente. El éxito del tratamiento debe ser valorado en base a la velocidad de crecimiento. La dosis mínima con la cual se consigue individualmente un incremento significativo de la altura es de 0,04 mg/kg dos veces al día.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mecasermina en niños de menos de 2 años. No se dispone de datos.

Por tanto, este medicamento no está recomendado en niños menores de 2 años.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Existen datos limitados sobre la farmacocinética de mecasermina en niños con insuficiencia hepática, en esta población específica de pacientes con IGFD primario grave. Se recomienda que la dosis se individualice para cada paciente según se describe en la posología.

Pacientes con insuficiencia renal

Existen datos limitados sobre la farmacocinética de mecasermina en niños con insuficiencia renal, en esta población específica de pacientes con IGFD primario grave. Se recomienda que la dosis se individualice para cada paciente según se describe en la posología.

Forma de administración

Increlex debe administrarse por inyección subcutánea un poco antes o después de una comida o tentempié. Si aún con una ingesta de comida adecuada se produce hipoglucemia a las dosis recomendadas, es necesario reducir la dosis. Si por cualquier motivo el paciente no pudiera comer, conviene aplazar la administración de este medicamento. Nunca debe aumentarse la dosis de mecasermina para compensar una o más dosis omitidas.

Es conveniente ir rotando los lugares de inyección de una administración a otra.

Increlex no debe administrarse por vía intravenosa.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

La solución debe ser transparente inmediatamente después de sacarla de la nevera. Si la solución está turbia, o contiene partículas, no debe inyectarse.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Increlex debe administrarse usando agujas y jeringas estériles desechables. Se recomienda utilizar jeringas de pequeño volumen que permitan extraer del vial la dosis prescrita con una exactitud razonable.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004460 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.2.1, 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.
- Inserto Rev Biopas Nov2018 allegado mediante radicado No. 20181240647
- Información para prescribir Rev Biopas Nov2018 allegado mediante radicado No. 20181240647
- Inclusión en el listado de vitales no disponibles

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado debe allegar resumen de acuerdo a la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico Código: ASS-RSA-GU063 Versión: 00 y el Formato de presentación de evaluación farmacológica para medicamentos biológicos – SEMNNIMB Código: ASS-RSA-FM110 Versión: 01.

#### 3.1.2.4 ANTIVENENO ANTICORAL POLIVALENTE

Expediente : 20153994  
Radicado : 20181231577 / 20191118213  
Fecha : 21/06/2019  
Interesado : Instituto Nacional de Salud

Composición: Cada 10 mL de antiveneno, neutralizan cómo mínimo: 2mg del veneno de las especies *Micrurus dumerilii*, *Micrurus mipartitus*, *Micrurus isozonus* y *Micrurus surinamensis*.

Forma farmacéutica:  
Solución parenteral de pequeño volumen (viales)

Indicaciones:  
El Antiveneno Anticoral Polivalente del INS está indicado en el manejo del accidente ofídico causado por la serpiente coral de las siguientes especies:

Para las zonas Andina, Atlántica y Pacífica, especies: *Micrurus dumerilii*: coral, coralilla, coral capuchina y *Micrurus mipartitus*: cabeza de chocho, candelilla, coral cabeza de chocho, coral rabo de ají, coral rabo de candela, gargantilla, matagatos, mataganado.

Para la zonas de la Orinoquia y Amazonía especies: *Micrurus isozonus*: coral de franjas iguales, culebra coral, acaví (tribu Guahibo), huayamacaicha (tribu Cuiva) y *Micrurus surinamensis*: coral de agua.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por reacción cruzada, neutraliza veneno de las especies *Micrurus lemniscatus*, *Micrurus spixii* y *Micrurus medemi*.

**Contraindicaciones:**

Pacientes con antecedentes alérgicos o de sensibilidad a los sueros heterólogos de origen equino, deben estar bajo estricta observación médica durante la administración del suero antimicrúrico polivalente.

**Precauciones y advertencias:**

- El antiveneno anticoral del INS debe ser aplicado en infusión intravenosa.
- Debe administrarse solamente cuando el accidente ofídico fue ocasionado por una serpiente del género *Micrurus* o coral verdadera.
- NO está indicado en accidentes ofídicos por serpientes de la familia *Viperidae*: *Bothrops* sp. (víbora, cuatro narices, taya equis, mapaná, terciopelo, pelo de gato), *Crotalus* (cascabel) y *Lachesis* (verrugoso).
- Verificar que el contenido del vial sea traslúcido y libre de material extraño.
- Conservar el antiveneno refrigerado entre 2 y 8 °C.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.

**Reacciones adversas:**

Dado que el antiveneno anticoral polivalente del INS, es de origen heterólogo (equino), puede ocasionar las siguientes reacciones adversas tipo A:

**a. Reacciones tempranas**

Las reacciones tempranas pueden ser desde leves (rubor cutáneo, urticaria, prurito, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, fiebre, escalofrío), moderadas (edema angioneurótico), hasta muy graves, incluyendo tos, disnea, broncoespasmo, estridor e hipotensión o choque, razón por la cual se reitera su uso bajo supervisión médica estricta.

Las reacciones son de frecuencia e intensidad variable y pueden ocurrir durante la infusión del antiveneno o las primeras 24 horas después de su aplicación. Se presentan como reacción anafiláctica o anafilactoide; pueden ser graves y requerir tratamiento médico de urgencia (adrenalina, corticoesteroides, antihistamínicos, reanimación cardiopulmonar) y vigilancia médica estricta durante su administración; luego, cada hora por 6 horas; y finalmente, cada 6 horas hasta ajustar 24 h.

Como prevención, debe solicitarse información al paciente, o los familiares, sobre antecedentes alérgicos de naturaleza diversa y al uso previo de sueros heterólogos (antiofídico, antitetánico, antirrábico, antiescorpiónico). La vigilancia estricta es mandatoria, así como también disponer de los medicamentos mencionados y de equipo de reanimación cardiopulmonar.

**b. Reacciones tardías**

En general son benignas y ocurren entre 3 y 25 días posteriores a la administración del antiveneno. Se caracterizan por fiebre, urticaria, artralgias, proteinuria, neuropatía, adenomegalia y raramente compromiso renal. Esta es la reacción conocida como “enfermedad del suero” y se sugiere que sea tratada con analgésicos, antihistamínicos y corticoides.

**Interacciones:**

Ninguna medicación concomitante constituye contraindicación para el uso del suero antimicrúrico polivalente; sin embargo, los medicamentos en uso por parte del paciente deben ser informados al médico tratante.

**Vía de administración:**

Parenteral

**Dosificación y Grupo etario:**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El envenenamiento ofídico por coral es esencialmente neurotóxico y es considerado un evento serio, por el alto riesgo de insuficiencia respiratoria aguda. Si la evidencia clínica indica que es una mordedura por coral verdadera, la administración del antiveneno deberá hacerse lo más pronto posible y preferiblemente antes del inicio de la parálisis.

La dosis no difiere en adultos o niños; 5 frascos del antiveneno anticoral del INS si es un accidente por corales de las regiones Andina, Caribe y Pacífica; 10 frascos si es una mordedura por corales de la Orinoquia o Amazonia. La solución a inyectar debe prepararse diluyendo el contenido completo de todos los viales establecidos como tratamiento, en solución salina (para adultos 250 mL y para niños 100 mL) haciendo la aplicación por vía intravenosa. Se inicia la infusión a 10 gotas por minuto; si en 15 minutos no hay reacciones adversas, se completa la dosis establecida en un lapso de 30-60 minutos, siempre bajo supervisión médica estricta.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005706 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.2.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181231577

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

#### 3.2.1 AVSOLA™

Expediente : 20167338  
Radicado : 20191146608 / 20191153056  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:  
Cada vial contiene 100 mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:  
Enfermedad de Crohn

Control de los síntomas y signos de la enfermedad de Crohn de moderada a severa, en pacientes adultos que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y en la enfermedad de Crohn fistulizante.

Avsola™ está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa severa, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, quienes no han respondido a terapia convencional incluyendo un corticoide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria;

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones para tales terapias. Infiximab ha sido estudiado solamente en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

#### Colitis Ulcerativa

Avsola™ está indicando en el tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la remisión clínica, la inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y la reducción o retiro de los corticosteroides, en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Avsola™ está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa, en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, quienes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticoides y 6-mercaptopurina o Azatioprina, o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis moderada a severa: medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa.

#### Contraindicaciones:

Avsola™ no debe administrarse a pacientes con sensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto o a proteínas murinas.

Avsola™ está contraindicado en pacientes con infecciones severas como tuberculosis, sepsis, abscesos e infecciones por gérmenes oportunistas.

Avsola™ está contraindicado en pacientes con falla cardíaca moderada o severa (NYHA clase III/IV). En pacientes con falla cardíaca moderada a severa (NYHA clase III/IV) el tratamiento con Avsola™ a dosis de 10 mg/Kg de peso está asociado con una incidencia aumentada de muerte y hospitalización debido al empeoramiento de la falla cardíaca.

Pacientes menores de 6 años. Embarazo y lactancia. Se ha observado reactivación de hepatitis B.

#### Precauciones y advertencias:

##### Uso de especialista

##### Reacciones a la infusión e hipersensibilidad

Infiximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la infusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada.

Pueden aparecer reacciones agudas a la infusión, entre ellas reacciones anafilácticas durante la infusión (en segundos) o a las pocas horas después de la infusión. Si se producen reacciones agudas a la infusión, se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con, por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la infusión. Un bajo porcentaje de reacciones a la infusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la infusión. El efecto del tratamiento inmunomodulador concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se deben administrar infusiones posteriores de Avsola™.

En los ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada. Los datos disponibles indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier reacción adversa retardada. Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

#### Infecciones

Antes, durante y después del tratamiento con Avsola™, se debe controlar estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones, entre ellas tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede tardar hasta seis meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Avsola™.

Se debe tener precaución al considerar la utilización de Avsola™ en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento inmunosupresor concomitante.

Según sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales muestran que TNF $\alpha$  es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

Se debe tener en cuenta que la supresión de TNF $\alpha$  puede enmascarar síntomas de infección, como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales, es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, entre ellas septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido mortales; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5% incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Avsola™, se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Avsola™ e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

#### Tuberculosis

Se ha notificado tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de iniciar el tratamiento con Avsola™, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia tanto de tuberculosis activa como inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una anamnesis detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de diagnóstico adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma), (se pueden aplicar recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Avsola™.

Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar con especial cuidado la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Avsola™.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva (“latente”), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar Avsola™, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Avsola™ en pacientes que presentan varios o factores de riesgo importantes de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente.

Se debe considerar también la utilización del tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de Avsola™ en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento.

Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente.

Se debe informar a todos los pacientes que consulten con su médico si aparecieran signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Avsola™.

#### Infecciones fúngicas invasoras

En los pacientes tratados con infliximab, se debe sospechar una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana de la exploración de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasoras se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar el tratamiento empírico antifúngico adecuado al mismo tiempo que se realiza el diagnóstico, teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de un tratamiento antifúngico.

En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, son endémicas, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Avsola™ antes de iniciar dicho tratamiento.

#### Enfermedad de Crohn fistulizante

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, con fístulas supurativas agudas, no deben iniciar el tratamiento con Avsola™ hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso.

#### Reactivación de la hepatitis B (VHB)

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF, entre ellos infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Avsola™. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Avsola™ se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante varios meses después de finalizado el tratamiento. No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con tratamiento antiviral conjuntamente con antagonistas del TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir Avsola™ e iniciar tratamiento antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

#### Trastornos hepatobiliares

Durante la experiencia poscomercialización de infliximab, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática se deben evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT  $\geq 5$  veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir Avsola™, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

#### Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF $\alpha$ , etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con la combinación del tratamiento de etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF $\alpha$ . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra.

#### Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones, entre ellas infecciones graves, en comparación con los antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

#### Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

No hay información suficiente en relación al uso concomitante de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un riesgo incrementado de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

#### Cambio entre terapias biológicas



Se debe tener cuidado y los pacientes deben seguir siendo monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.

#### Vacunas

Se recomienda que los pacientes lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Avsola™. Los pacientes tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

Estudios de la literatura publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con tratamientos anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben tratamiento anti-TNF.

#### Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos, son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluyendo infecciones diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con infliximab.

En lactantes expuestos a infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette-Guérin (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con infliximab.

#### Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF $\alpha$  que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Avsola™ y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con Avsola™.

#### Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, entre ellos infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre ellos esclerosis múltiple, y trastornos desmielinizantes periféricos, entre ellos síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar detenidamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio del tratamiento con Avsola™. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con Avsola™.

#### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluyendo linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo incrementado de neoplasia por tabaquismo importante.

Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con anamnesis de tratamiento inmunosupresor amplio o tratamiento prolongado con PUVA.

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento  $\leq$  18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos correspondían a distintas neoplasias, entre ellas neoplasias raras, normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP e infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional, utilizando datos de registros de salud nacional suecos, encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con Avsola™, incluso en las mayores de 60 años.

Todos los pacientes con Colitis ulcerativa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con Colitis ulcerativa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



displasia o carcinoma de colon, se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

#### Insuficiencia cardiaca

Infliximab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben controlar estrechamente y no se debe continuar el tratamiento con Avsola™ en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.

#### Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, equimosis, hemorragia, palidez). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con Avsola™ en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

#### Otros

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con Avsola™ se debe controlar estrechamente en cuanto a infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas.

La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida, que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencia que indique que infliximab empeore o provoque estenosis fibróticas.

#### Poblaciones especiales

##### Personas de edad avanzada

La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada.

##### Población pediátrica

##### Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han notificado en un mayor porcentaje en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos.

##### Vacunas

Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Avsola™. Los pacientes pediátricos tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Durante la poscomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento  $\leq$  18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos correspondían a distintas neoplasias, como neoplasias raras, normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF, entre ellos infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

### Contenido de sodio

Avsola™ contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “libre de sodio”. Sin embargo, Avsola™ se diluye en solución para infusión 9 mg/mL (0,9%) de cloruro sódico, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos de infliximab, la reacción adversa al medicamento (RAM) notificada más frecuente, fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5% de los pacientes control. Las RAM más graves asociadas con el uso de antagonistas del TNF notificadas con infliximab, son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la infusión.

#### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las RAM de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos, así como las notificadas durante la experiencia poscomercialización, algunas de ellas con desenlace mortal. En el sistema de clasificación por órganos, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq$  1/10); frecuentes ( $\geq$  1/100 a  $<$  1/10); poco frecuentes ( $\geq$  1/1.000 a  $<$  1/100); raras ( $\geq$  1/10.000 a  $<$  1/1.000); muy raras ( $<$  1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

#### Tabla 1

Reacciones adversas en los ensayos clínicos y a partir de la experiencia poscomercialización

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección vírica (por ejemplo influenza, infección por virus herpes).
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abscesos).
Poco frecuentes:	Tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis, onicomicosis).
Raras:	Meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis], e infecciones víricas [citomegalovirus]), infecciones parasitarias, reactivación de la hepatitis B.
Frecuencia no conocida:	Infección posvacunal (después de la exposición al infliximab en el útero)*.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluso quistes y pólipos)	
Raras:	Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en varones adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa), carcinoma de células de Merkel.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.
Raras:	Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos al infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Síntomas respiratorios alérgicos.
Poco frecuentes:	Reacción anafiláctica, síndrome tipo lupus, enfermedad del suero o reacción tipo enfermedad del suero.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Raras:	Shock anafiláctico, vasculitis, reacción tipo sarcoidosis.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Depresión, insomnio.
Poco frecuentes:	Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.
Raras:	Apatía.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefalea.
Frecuentes:	Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuentes:	Crisis convulsivas, neuropatía.
Raras:	Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad tipo esclerosis múltiple y neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Conjuntivitis.
Poco frecuentes:	Queratitis, edema periorbital, orzuelo.
Raras:	Endoftalmitis.
Frecuencia no conocida:	Pérdida visual transitoria producida durante o en las 2 horas de infusión.
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes:	Taquicardia, palpitación.
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardiaca (nueva aparición o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia.
Raras:	Cianosis, derrame pericárdico.
Frecuencia no conocida:	Isquemia de miocardio/infarto de miocardio.
<b>Trastornos vasculares</b>	

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes: Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción.

Poco frecuentes: Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma.

Raras: Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis.

Frecuentes: Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis.

Poco frecuentes: Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural.

Raras: Enfermedad pulmonar intersticial (tal como enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis).

#### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dolor abdominal, náuseas.

Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento.

Poco frecuentes: Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.

#### Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Función hepática anormal, transaminasas elevadas.

Poco frecuentes: Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.

Raras: Hepatitis autoinmune, ictericia.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia.

Poco frecuentes: Erupción ampollosa, seborrea, rosácea, papiloma de piel, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raras:	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullosa linear mediada por IgA (LABD), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones liquenoides.
Frecuencia no conocida:	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Artralgias, mialgia, dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Infección del tracto urinario.
Poco frecuentes:	Pielonefritis.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Vaginitis.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Reacción relacionada con la infusión, dolor.
Frecuentes:	Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en la zona de inyección, escalofrío, edema.
Poco frecuentes:	Alteración de la cicatrización.
Raras:	Lesión granulomatosa.
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes:	Autoanticuerpos positivos.
Raras:	Factor del complemento anormal.

\* incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG),

#### Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier reacción adversa que se produzca durante una infusión o en 1 hora después de una infusión. En los ensayos clínicos en Fase III de infliximab, el 18% de los pacientes tratados con infliximab, en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo, experimentaron una reacción relacionada con la infusión. En general, un porcentaje mayor de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la infusión

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a reacciones relacionadas con la infusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin tratamiento médico. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la infusión durante el periodo de inducción, hasta la semana 6, el 27% experimentaron una reacción a la infusión durante el periodo de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la infusión durante el periodo de inducción, el 9% experimentaron una reacción a la infusión durante el periodo de mantenimiento.

En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide, las 3 primeras infusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las infusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la infusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de 1.040) recibieron al menos una infusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44% de los pacientes (454 de 1.040) recibieron al menos una infusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una infusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 15% de los pacientes y reacciones graves a la infusión en el 0,4% de los pacientes.

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn, las reacciones relacionadas con la infusión se produjeron en el 16,6% (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5% (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5,6% (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la infusión (< 1%) en un paciente con infliximab en monoterapia.

En la experiencia poscomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, entre ellas edema laríngeo/faríngeo y broncoespasmo grave, y crisis, se han asociado con la administración de infliximab. Se han notificado casos de pérdida visual transitoria que se produjeron durante o en las 2 horas de infusión de infliximab. También se han notificado casos (algunos mortales) de isquemia/infarto de miocardio y arritmia, algunos asociados temporalmente a la cercanía de la infusión de infliximab.

#### Reacciones a la infusión después de la readministración de infliximab

Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis moderada a grave, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento a largo plazo frente a un nuevo tratamiento con una pauta posológica de inducción de infliximab (máximo cuatro infusiones a las semanas 0, 2, 6 y 14), tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ningún tratamiento inmunosupresor concomitante. En el brazo del nuevo tratamiento, el 4% de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la infusión frente a < 1% (1/222) en tratamiento de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la infusión se produjeron a la semana 2, durante la segunda infusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se interrumpió el tratamiento con infliximab y/o se inició otro tratamiento con una resolución completa de los signos y síntomas.

#### Hipersensibilidad retardada

En los ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido poco frecuentes y se han producido después de intervalos libres de infliximab de menos de 1 año. En los ensayos de psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad retardada se produjeron al principio del curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgia con

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fiebre y/o erupción, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de mano o de labio, disfgia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.

No hay datos suficientes sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad retardada después de intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab.

En un ensayo clínico de 1 año con infusiones repetidas de infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn, la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4%.

#### Inmunogenicidad

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente al infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la infusión. El uso concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la infusión.

En los ensayos clínicos que utilizan dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente al infliximab se detectaron en el 14% de los pacientes con algún tratamiento inmunosupresor y en el 24% de los pacientes sin tratamiento inmunosupresor. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron pautas posológicas de dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente al infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos, en general, en el 15% de los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4% de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato al inicio). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente al infliximab, en general, en el 3,3% de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3% de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos fue 2-3 veces mayor para los pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente al infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente al infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en pauta posológica de mantenimiento en ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28% desarrolló anticuerpos frente al infliximab.

#### Infecciones

En pacientes tratados con infliximab se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5% son neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

En los ensayos clínicos, el 36% de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con el 25% de los pacientes tratados con placebo.

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue mayor en pacientes tratados con infliximab más metotrexato en comparación con metotrexato sólo, especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores.

En las notificaciones espontáneas poscomercialización, las infecciones son las reacciones adversas graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido un desenlace mortal. Casi el 50% de las muertes notificadas se han asociado con infección. Se han notificado casos de

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tuberculosis, algunas veces mortales, como tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar

#### Malignidades y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representan 5.494 pacientes año, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 malignidades no linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 malignidad no linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, que representan 941 pacientes año.

En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, que representan 6.234 pacientes año (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de malignidades no linfoma.

En la poscomercialización también se han notificado casos de malignidades, incluidos linfomas.

En un ensayo clínico exploratorio que incluía pacientes con EPOC, moderada a grave, ya fueran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluso 1 linfoma. La mediana de duración del seguimiento fue de 0,8 años (incidencia del 5,7% [IC del 95% 2,65% - 10,6%]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (mediana de duración del seguimiento 0,8 años; incidencia del 1,3% [IC del 95% 0,03% - 7,0%]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en la cabeza y en el cuello.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional encontró una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo las mayores de 60 años.

Además, en la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría se produjeron en pacientes con enfermedad de Crohn y Colitis ulcerativa, y la mayor parte fueron varones adolescentes o adultos jóvenes.

#### Insuficiencia cardiaca

En un ensayo en Fase II para evaluar infliximab en la ICC, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (es decir, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 35\%$ ) fueron tratados con 3 infusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo.

En pacientes tratados con infliximab ha habido notificaciones poscomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones poscomercialización de insuficiencia cardiaca de nueva aparición, incluso insuficiencia cardiaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Alguno de estos pacientes era menor de 50 años.

#### Trastornos hepatobiliares

En los ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de la ALT y AST en pacientes que recibieron infliximab, sin progresión a daño hepático grave. Se han observado elevaciones de la ALT  $\geq 5$  x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se observaron elevaciones de las aminotransferasas (ALT más frecuentes que AST) en mayor porcentaje en pacientes que recibieron infliximab que, en los controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de la ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto ya fuera con una continuación o interrupción de infliximab, como modificando el tratamiento concomitante. Durante la farmacovigilancia, se han notificado casos de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab

**Tabla 2**  
**Proporción de pacientes con aumento de la actividad de la ALT en los ensayos clínicos**

Indicación	Número de pacientes <sup>3</sup>		Mediana del seguimiento (semanas) <sup>4</sup>		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	Infliximab
Artritis reumatoide <sup>1</sup>	375	1.087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Enfermedad de Crohn <sup>2</sup>	324	1.034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Enfermedad de Crohn en pediatría	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colitis ulcerativa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Colitis ulcerativa en pediatría	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Indicación	Número de pacientes <sup>3</sup>		Mediana del seguimiento (semanas) <sup>4</sup>		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	Infliximab
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Psoriasis en placa	281	1.175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1 Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato.

2 Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al inicio del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después pasaron a infliximab, se incluyeron en el grupo de infliximab en el análisis de la ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las infusiones de infliximab con placebo.

3 Número de pacientes evaluados para la ALT.

4 La mediana del seguimiento está basada en los pacientes tratados.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti-ADN de doble hélice (dsADN)

En los ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que eran negativos para ANA en la visita basal, desarrollaron positividad para ANA durante el

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ensayo en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsADN por primera vez en aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57% de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsADN. Las notificaciones de lupus y tipo lupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes.

#### Población pediátrica

##### Pacientes con artritis reumatoide juvenil

Se estudió infliximab en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infliximab como pauta posológica de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato.

##### Reacciones a la infusión

Las reacciones a la infusión se produjeron en el 35% de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de infliximab, 4 de 60 pacientes presentaron reacción grave a la infusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la infusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de 57 pacientes presentaron reacción grave a la infusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica.

##### Inmunogenicidad

Se desarrollaron anticuerpos frente al infliximab en el 38% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg.

##### Infecciones

Se produjeron infecciones en el 68% (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg durante 52 semanas, en el 65% (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47% (28/60) de los niños que recibieron placebo durante 14 semanas.

##### Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7%), sangre en heces (9,7%), leucopenia (8,7%), rubefacción (8,7%), infección vírica (7,8%), neutropenia (6,8%), fractura ósea (6,8%), infección bacteriana (5,8%) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8%). A continuación se comentan otras consideraciones especiales.

##### Reacciones relacionadas con la infusión

El 17,5% de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la infusión. No se produjeron reacciones graves a la infusión, y 2 pacientes presentaron reacciones anafilácticas no graves.

##### Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente al infliximab en 3 (2,9%) pacientes pediátricos.

##### Infecciones

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Se notificaron infecciones en el 56,3% de los pacientes aleatorizados tratados con infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron infusiones cada 8 semanas que en los que recibieron infusiones cada 12 semanas (73,6% y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zóster (ninguno grave).

#### Pacientes pediátricos con Colitis ulcerativa

En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerativa en pediatría y en los ensayos de colitis ulcerativa en adultos fueron normalmente coherentes. Las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la Colitis ulcerativa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta posológica de administración de cada 12 semanas frente a la pauta posológica de administración de cada 8 semanas.

#### Reacciones relacionadas con la infusión

En total, 8 (13,3%) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la infusión, con 4 de 22 (18,2%) del grupo de tratamiento de cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0%) del grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la infusión. Todas las reacciones a la infusión fueron de intensidad leve o moderada.

#### Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos frente al infliximab en 4 (7,7%) pacientes hasta la semana 54.

#### Infecciones

En un estudio clínico, se notificaron infecciones en 31 (51,7%) de 60 pacientes tratados y 22 (36,7%) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en este estudio fue similar a la del estudio de la enfermedad de Crohn en pediatría, pero mayor que el porcentaje en los ensayos de Colitis ulcerativa en adultos. La incidencia general de infecciones en este estudio fue de 13/22 (59%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 8 semanas y de 14/23 (60,9%) en el grupo de tratamiento de mantenimiento de cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12%]) y faringitis (5/60 [8%]). Se notificaron infecciones graves en el 12% (7/60) de todos los pacientes tratados.

En este ensayo, hubo más pacientes en el grupo de edad de 12 a 17 años que en el grupo de edad de 6 a 11 años (45/60 [75,0%]) frente a 15/60 [25,0%]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con reacciones adversas graves e interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Mientras que el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de infecciones graves, los porcentajes fueron similares en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de reacciones adversas y reacciones a la infusión fueron similares entre los grupos de edad de 6 a 11 y de 12 a 17 años.

#### Experiencia poscomercialización

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas graves poscomercialización y espontáneas con infliximab en la población pediátrica han incluido malignidades, entre ellas linfomas hepatoesplénicos de células T, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes tipo lupus y autoanticuerpos positivos.

Otra información sobre poblaciones especiales

Personas de edad avanzada ( $\geq 65$  años)

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3%) que en aquellos menores de 65 años (4,6%). En los pacientes tratados con metotrexato sólo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2% en pacientes mayores de 65 años en comparación al 2,7% en pacientes menores de 65 años.

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos frente al infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente al infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab, entre ellos anakinra y abatacept.

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos con infliximab. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento.

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos con infliximab.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Avsola™.

Embarazo

La cifra moderada de embarazos expuestos al infliximab obtenida de forma prospectiva que resultaron en nacimiento vivo con desenlace conocido, suponen aproximadamente 1.100

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



expuestos durante el primer trimestre, y no indica un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

De acuerdo a un estudio observacional del Norte de Europa, se observó un riesgo incrementado (OR, IC del 95%; valor p) de parto por cesárea (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), nacimiento prematuro (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), pequeño para la edad gestacional (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007), y bajo peso al nacer (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) en mujeres expuestas durante el embarazo al infliximab (con o sin inmunomoduladores/corticosteroides, 270 embarazos) en comparación con mujeres expuestas a inmunomoduladores y/o corticosteroides solos (6.460 embarazos). La posible contribución de la exposición al infliximab y/o la gravedad de la enfermedad subyacente en estos resultados sigue sin estar clara.

Debido a su inhibición del TNF $\alpha$ , la administración de infliximab durante el embarazo puede afectar a la respuesta inmunológica normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratones, que utiliza un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF $\alpha$  del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad.

La experiencia clínica disponible es limitada. Infliximab sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario.

Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento. Tras la exposición al infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un riesgo incrementado de infección, incluso infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses tras el nacimiento. También se han notificado casos de agranulocitosis.

#### Lactancia

Se desconoce si infliximab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar de lactar durante al menos 6 meses después del tratamiento con Avsola™.

#### Fertilidad

No hay datos preclínicos suficientes para sacar conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de infliximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después de la administración de Avsola™.

#### Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Avsola™ se debe iniciar y supervisar por médicos calificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Avsola™ se debe administrar por vía intravenosa. Las infusiones de Avsola™ se deben administrar por profesionales de la salud calificados, entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la infusión. La velocidad de infusión debe ser lenta, con el fin de disminuir el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la infusión, especialmente si éstas han ocurrido previamente.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Posología

Adultos ( $\geq 18$  años)

### Artritis reumatoide

3 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en infusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

Avsola™ se debe administrar concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o después del ajuste de dosis.

### Enfermedad de Crohn activa, de moderada a severa

5 mg/kg administrados en una infusión intravenosa seguida de una infusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera infusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la infusión inicial.

En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: Infusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de infusiones cada 8 semanas o
- Readministración: Infusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

### Enfermedad de Crohn activa, fistulizante

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de infusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: Infusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- Readministración: Infusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad, seguida de infusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada, y se carece de datos comparativos sobre el beneficio/riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

#### Colitis ulcerativa

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, con tres dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

#### Espondilitis anquilosante

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

#### Artritis psoriásica

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas.

#### Psoriasis

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (es decir, después de 4 dosis), no se debe continuar el tratamiento con infliximab.

#### Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, Avsola™ se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última infusión. En los ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de infliximab menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de Avsola™ de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

#### Readministración en Colitis ulcerativa

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

#### Readministración en espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas.

#### Readministración en artritis psoriásica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

#### Readministración en psoriasis

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de Avsola™ en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, indica una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la infusión, de leves a moderadas, cuando se compara con la pauta posológica de inducción inicial.

La experiencia limitada en la readministración con una nueva pauta posológica de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la infusión, algunas de ellas serias, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas.

#### Readministración para todas las indicaciones

Cuando se interrumpa el tratamiento de mantenimiento, y haya necesidad de la readministración, no se recomienda la utilización de una nueva pauta posológica de inducción. En esta situación, Avsola™ se debe iniciar de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para las dosis de mantenimiento descritas anteriormente.

#### Poblaciones especiales

##### Personas de edad avanzada

No se han realizado ensayos específicos con infliximab en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis.

##### Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática

Infliximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

##### Población pediátrica

##### Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido en las primeras 10 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar detenidamente continuar el tratamiento con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

##### Colitis ulcerativa (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en infusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido en las primeras 8 semanas de tratamiento.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con Colitis ulcerativa. No se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

#### Psoriasis

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

#### Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a

18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles no permiten hacer una recomendación posológica.

#### Artritis reumatoide juvenil

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. No se puede hacer una recomendación posológica.

#### Forma de administración

Avsola™ se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Avsola™ se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la infusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la infusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la infusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de infusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la infusión.

#### Infusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

En pacientes adultos, seleccionados cuidadosamente, que han tolerado al menos 3 infusiones iniciales de 2 horas de Avsola™ (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de infusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora.

Si se produce una reacción a la infusión asociada a una infusión de duración reducida, se debe considerar para futuras infusiones una velocidad de infusión más lenta, si se continúa el tratamiento. No se han estudiado infusiones de duración reducida con dosis > 6 mg/kg.

#### Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en un refrigerador (entre 2°C y 8°C).

Avsola™ se puede conservar a temperaturas de hasta un máximo de 25 °C durante un único periodo de hasta 6 meses, pero sin sobrepasar la fecha de vencimiento inicial. La nueva fecha de vencimiento se debe escribir en la caja. Una vez que se ha extraído del almacenamiento refrigerado, Avsola™ no se debe retornar al refrigerador.

#### Tras la reconstitución y dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución diluida hasta 28 días a 2°C – 8 °C y durante 24 horas adicionales a 25 °C, una vez fuera de la refrigeración. Desde el

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



punto de vista microbiológico, la solución para infusión se debe administrar inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas a 2°C – 8°C, a menos que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio Tipo 1 con tapón de goma y cierre de aluminio protegido por una tapa de plástico, conteniendo 100 mg de infliximab.

#### Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

1. Calcular la dosis y el número de viales de Avsola™ necesarios. Cada vial de Avsola™ contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de Avsola™ necesaria.

2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial de Avsola™ con 10 mL de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar la tapa del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. Remover con suavidad la solución girando el vial para disolver el polvo liofilizado. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución es de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas pocas partículas finas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas.

3. Diluir el volumen total de dosis de solución reconstituida de Avsola™ hasta 250 mL con solución para infusión 9 mg/mL (0,9%) de cloruro sódico. No diluir la solución reconstituida de Avsola™ con ningún otro diluyente. La dilución se puede realizar extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de infusión de 250 mL un volumen de la solución para infusión 9 mg/mL (0,9%) de cloruro sódico igual al volumen de Avsola™ reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de Avsola™ al frasco o bolsa de infusión de 250 mL. Mezclar suavemente. Para volúmenes superiores a 250 mL, usar una bolsa de infusión más grande (por ejemplo, 500 mL, 1.000 mL) o usar varias bolsas de infusión de 250 mL para asegurar que la concentración de la solución para infusión no supere los 4 mg/mL. Si tras la reconstitución y dilución se almacena refrigerada, se debe dejar atemperar la solución para infusión a temperatura ambiente a 25 °C durante 3 horas antes de la Etapa 4 (infusión). El almacenamiento más allá de las 24 horas a 2 °C – 8 °C se aplica solo a la preparación de Avsola™ en la bolsa de infusión.

4. Administrar la solución para infusión durante un periodo no inferior al tiempo de infusión recomendado. Usar sólo un equipo para infusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Dado que no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para infusión se inicie lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas a 2 °C – 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas. No conservar ninguna porción no utilizada de solución para infusión para su reutilización.

5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la administración conjunta de Avsola™ con otros agentes. No perfundir Avsola™ concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente Avsola™ en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas.

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

En cuanto al Plan de Gestión de Riesgos (PGR), una vez revisada la versión 1 del PGR, se solicita fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que contemple la monitorización de los riesgos descritos con el fin de proteger y promover la salud de la población.

**3.2.2 RUXIENCE® 100 MG / 10 ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN  
RUXIENCE® 500 MG / 50 ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20167785  
Radicado : 20191153252  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:  
Cada vial (10mL) contiene 100mg de Rituximab  
Cada vial (50mL) contiene 500mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- Ruxience® 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.
- Ruxience® en asociación con metrotexato en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa.
- 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.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Ruxience® en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

- Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

**Contraindicaciones:**

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para su administración en linfoma no Hodgkin y en leucemia linfocítica crónica: Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas, o a cualquiera de los otros excipientes de la fórmula.

Infecciones activas y severas.

Pacientes en un estado de inmunocompromiso severo.

Contraindicaciones para su administración en artritis reumatoide, Vasculitis activa grave asociada a ANCA.

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas, o a cualquiera de los otros excipientes de la fórmula.

Infecciones activas y severas.

Pacientes en un estado de inmunocompromiso severo.

Insuficiencia cardíaca severa (Clase IV de la NYAH (Asociación del Corazón de New York) o enfermedad cardíaca no controlada y severa.

**Precauciones y advertencias:**

Con el fin de mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben registrarse (o indicarse) claramente en el archivo del paciente.

**Leucoencefalopatía multifocal progresiva**

Se han informado muy pocos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva fatal (LMP) después de la administración de rituximab. Los pacientes deben monitorearse en intervalos regulares para detectar cualquier síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de uno existente, o para detectar los signos que puedan señalar LMP. Si se sospecha de LMP, deben suspenderse el resto de las dosificaciones hasta que se haya descartado la LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas indican disfunción neurológica y, de ser así, si es que estos síntomas pueden ser indicadores de LMP. Se debe considerar la consulta con un neurólogo, según la indicación clínica.

Si existe cualquier duda, se deberá considerar realizar evaluaciones adicionales, incluida una imagen por resonancia magnética (IRM), de preferencia utilizando medios de contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (CSF) para la detección de ADN del virus JC y la repetición de las evaluaciones neurológicas.

Los médicos deben estar especialmente alertas a los síntomas que señalen LMP que los pacientes puedan no notar (p. ej., síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). También se le debería recomendar a los pacientes que informen a sus parejas o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos pueden notar síntomas que pasen desapercibidos para los pacientes.

Si el paciente desarrolla LMP, se debe interrumpir de forma permanente la dosificación con Ruxience®.

Después de la reconstitución del sistema inmunitario en los pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha visto la estabilización o una mejoría en el resultado. Se desconoce si la

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



detección temprana de la LMP y la suspensión de la terapia con rituximab puede generar una estabilización similar o un mejor resultado.

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

Reacciones relacionadas con la infusión.

Rituximab se asocia con reacciones relacionadas con la infusión, lo que puede estar relacionado con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser indistinguible a nivel clínico de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

Este conjunto de reacciones, que incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome de lisis tumoral y las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se describe a continuación.

Se han informado reacciones severas relacionadas con la infusión con desenlace mortal durante la administración poscomercialización de la formulación intravenosa de rituximab, con un inicio entre 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera infusión intravenosa de rituximab. Estas se caracterizaron por eventos pulmonares y, en algunos casos, incluyeron lisis tumoral rápida y características de síndrome de lisis tumoral en conjunto con fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas severo se caracteriza por disnea severa, por lo general acompañada de broncoespasmo e hipoxia, así como de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda y el aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) y puede estar asociada con una insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de eventos como infiltración pulmonar intersticial o edema, visible mediante una radiografía de tórax. El síndrome a menudo se manifiesta en el plazo de una o dos horas después del inicio de la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración pulmonar tumoral pueden estar en mayor riesgo de presentar un resultado deficiente y deberían tratarse con mucho más cuidado. En los pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas severo se deberá interrumpir su infusión de forma inmediata y deberán recibir un tratamiento sintomático agresivo. Ya que el deterioro podría seguir a la mejoría inicial de los síntomas clínicos, estos pacientes deberán ser monitoreados minuciosamente hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado. El tratamiento adicional de los pacientes después de la resolución total de los signos y síntomas rara vez ha generado la repetición del síndrome de liberación de citoquinas severo.

Los pacientes con una alta carga tumoral o con una alta cantidad de células malignas circulantes ( $\geq 25 \times 10^9/L$ ), como los pacientes con LLC, que pueden tener mayor riesgo de desarrollar especialmente un síndrome de liberación de citoquinas severo, deben tratarse con sumo cuidado. Estos pacientes se deben monitorear minuciosamente durante toda la primera infusión. Se debe tener en consideración el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión en estos pacientes o una dosificación dividida en dos días durante el primer ciclo y durante cualquier ciclo posterior si el recuento de linfocitos se mantiene  $> 25 \times 10^9/L$ .

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión de todas las clases en el 77% de los pacientes tratados con rituximab (incluido el síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Estos síntomas, por lo general, se pueden revertir mediante la interrupción de la infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, solución salina intravenosa, o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser necesario. Consulte la sección sobre el síndrome de liberación de citoquinas anterior para conocer las reacciones severas.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. En contraste con el síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad reales ocurren, por lo general, dentro de unos minutos después del comienzo de la infusión. Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad (p. ej., epinefrina [adrenalina], antihistamínicos y glucocorticoides) deberán estar disponibles para utilizarse inmediatamente en el caso de que se presentara un evento de reacción alérgica durante la administración de rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden ser similares a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Se han informado reacciones atribuidas a la hipersensibilidad con menor frecuencia que aquellas atribuidas a la liberación de citoquinas.

Las reacciones adicionales que se informaron en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Ya que puede producirse hipotensión durante la administración de rituximab, se debe tener en consideración la suspensión de medicamentos antihipertensivos durante 12 horas antes de la infusión de Ruxience®.

#### Trastornos cardíacos

Se han producido eventos de angina de pecho, arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardiopélica deben monitorearse con especial atención.

#### Toxicidades hematológicas

Aunque rituximab no es mielosupresivo en monoterapia, se debe tener cuidado cuando se considere tratar a pacientes con recuentos de neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/L$  y/o de plaquetas  $<75 \times 10^9/L$ , ya que la experiencia clínica que existe en esta población es limitada. Se ha utilizado rituximab en 21 pacientes que se sometieron a un trasplante de médula ósea autólogo y en otros grupos de riesgo con presumible función reducida de la médula ósea sin inducir mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos, incluidos recuentos de neutrófilos y de plaquetas, de manera regular durante la terapia con Ruxience®.

#### Infecciones

Durante la terapia con rituximab, pueden ocurrir infecciones serias, incluso con desenlaces mortales. No se debe administrar Ruxience® a pacientes con una infección activa y severa (p. ej., tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener cuidado cuando consideren la administración de Ruxience® a pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o con afecciones subyacentes que puedan predisponer posteriormente a los pacientes a presentar una infección seria.

Se han informado casos de reactivación de la hepatitis B, e incluso de hepatitis fulminante con desenlace mortal, en sujetos tratados con rituximab. La mayoría de estos sujetos también fueron expuestos a quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC recidivante/resistente al tratamiento indica que el tratamiento con rituximab también pudo haber empeorado el desenlace de las infecciones primarias de hepatitis B. Se debe realizar la detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Ruxience®. Como mínimo, esto debe incluir una prueba del estado de antígenos de superficie de la hepatitis B (AgHBs) y una prueba del estado de anticuerpos del núcleo de la hepatitis B (HBcAb). Estos se pueden complementar con otros marcadores apropiados, en conformidad con los lineamientos locales. Los pacientes con una enfermedad

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de hepatitis B activa no se deben tratar con Ruxience®. Los pacientes con resultados serológicos positivos de hepatitis B (ya sea AgHBs o HBcAb) deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento, y además se les debe monitorear y tratar según los estándares médicos locales, a fin de prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han informado casos poco frecuentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante la administración de rituximab en el entorno poscomercialización para el tratamiento de la LLC y el linfoma no Hodgkin (LNH). A la mayoría de los pacientes se les administró rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

#### Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas de microbios virales vivos atenuados luego de la terapia con rituximab no se ha estudiado en pacientes con LNH o LLC, por lo que no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos atenuados. Los pacientes tratados con Ruxience® pueden recibir inmunizaciones con vacunas inactivadas. Sin embargo, las tasas de respuestas pueden disminuir con las vacunas inactivadas. En un estudio sin aleatorización, los pacientes con LNH recidivante de bajo grado que recibieron la monoterapia de rituximab presentaron, en comparación con los controles sanos no tratados previamente, una menor tasa de respuestas a la vacunación con la memoria inmunológica del antígeno del tétano (16% frente a 81%) y el neoantígeno de hemocianina de lapa californiana (KLH) (4% frente a 76% cuando se evaluó para un aumento >2 veces en el valor de los anticuerpos). En los pacientes con LLC, si se consideran las similitudes entre ambas enfermedades, es posible asumir resultados similares; sin embargo, esto no se ha investigado en ensayos clínicos.

Los valores medios de los anticuerpos antes del tratamiento frente a un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron sin cambios por al menos 6 meses después del tratamiento con rituximab.

#### Reacciones cutáneas

Se han informado reacciones cutáneas severas, como la Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlaces mortales. En caso de un evento de este tipo, si se sospecha una relación con rituximab, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente.

#### Artritis reumatoide, Vasculitis activa grave asociada a ANCA

##### Poblaciones con artritis reumatoide no tratadas previamente con metotrexato (MTX)

No se recomienda la administración de rituximab en pacientes no tratados previamente con MTX, debido a que no se ha establecido una relación favorable de riesgos frente a beneficios.

##### Reacciones relacionadas con la infusión

Rituximab está asociado a reacciones relacionadas con la infusión (IRR), que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/u otros mediadores químicos. Siempre se debe administrar una medicación que conste de un medicamento analgésico/antipirético y un medicamento antihistamínico antes de cada infusión de Ruxience®. En el caso de la artritis reumatoide, también se debe administrar una medicación previa con glucocorticoides antes de cada infusión de Ruxience®, con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las IRR.

Se han informado IRR severas con desenlaces mortales en pacientes con artritis reumatoide en el contexto poscomercialización. En la artritis reumatoide, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se informaron en los ensayos clínicos tuvieron una severidad leve a moderada. Los síntomas más comunes fueron reacciones alérgicas como el dolor de



cabeza, el prurito, la irritación de la garganta, la rubefacción, la erupción, la urticaria, la hipertensión y la pirexia. En general, la proporción de pacientes que presentaron alguna reacción relacionada con la infusión fue más alta después de la primera infusión que después de la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de IRR disminuyó con los ciclos posteriores. Las reacciones informadas fueron generalmente reversibles mediante la reducción de la velocidad, o la interrupción, de la infusión de rituximab, y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, cuando fue necesario. Monitoree con minuciosidad a los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes y a los que hayan presentado reacciones cardiopulmonares adversas. Según la severidad de la IRR y la necesidad de intervenciones, interrumpa el tratamiento con Ruxience® de forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, se puede continuar la infusión con una reducción del 50% en la velocidad (p. ej., de 100 mg/hora a 50 mg/hora) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, p. ej., epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su administración inmediata en caso de una reacción alérgica durante la administración de Ruxience®.

No existen datos acerca de la seguridad de rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (NYHA, clase III) o enfermedad cardiovascular severa no controlada. En los pacientes tratados con rituximab, se ha observado incidencia de afecciones de cardiopatía isquémica preexistentes que se convierten en sintomáticas, como la angina de pecho, así como de fibrilación y aleteo auriculares. Por lo tanto, en pacientes con algún antecedente cardíaco conocido, y en los que hayan presentado reacciones cardiopulmonares adversas anteriormente, se debe considerar el riesgo de complicaciones cardiovasculares a causa de reacciones relacionadas con la infusión antes de iniciar el tratamiento con Ruxience®, y además se debe monitorear minuciosamente a los pacientes durante la administración. Ya que puede producirse hipotensión durante la infusión de rituximab, se debe considerar no administrar medicamentos antihipertensivos durante 12 horas antes de la infusión de Ruxience®.

Las IRR de los pacientes con Vasculitis activa grave asociada a ANCA fueron similares a las que se observaron en los pacientes con artritis reumatoide en los ensayos clínicos.

#### Trastornos cardíacos

Se han producido eventos de angina de pecho, arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. Por consiguiente se debe monitorear minuciosamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatías.

#### Infecciones

Con base en el mecanismo de acción de rituximab y en el conocimiento del importante papel de las células B en el mantenimiento de una respuesta inmunitaria normal, los pacientes tienen un riesgo mayor de infección tras la terapia con rituximab. Durante la terapia con rituximab, pueden ocurrir infecciones serias, incluso con desenlaces mortales. No se debe administrar Ruxience® a pacientes con una infección severa activa (p. ej., tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas; consulte la sección Contraindicaciones), ni a pacientes severamente inmunocomprometidos (p. ej., en quienes los niveles de células CD4 o CD8 sean muy bajos). Los médicos deben tener cuidado cuando consideren administrar rituximab a pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o con afecciones subyacentes que pudieran predisponerlos aún más a contraer infecciones serias, como, p. ej., la hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulina antes de iniciar el tratamiento con Ruxience®.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que muestren signos o síntomas de infección tras la terapia con Ruxience® deben evaluarse rápidamente y tratarse de forma apropiada. Antes de administrar un siguiente ciclo del tratamiento con Ruxience®, se debe volver a evaluar a los pacientes a fin de determinar cualquier posible riesgo de infección.

Se han informado casos muy poco comunes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal después de la administración de rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide y de enfermedades autoinmunes, incluidos el lupus eritematoso sistémico (SLE) y la vasculitis.

#### Infecciones de hepatitis B

Se han informado casos de reactivación de la hepatitis B, incluso con desenlace mortal, en pacientes con artritis reumatoide, vasculitis activa grave asociada a ANCA tratados con rituximab.

Se debe realizar la detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Ruxience®. Como mínimo, esto debe incluir una prueba del estado de antígenos de superficie de la hepatitis B (AgHBs) y una prueba del estado de anticuerpos del núcleo de la hepatitis B (HBcAb). Estos se pueden complementar con otros marcadores apropiados, en conformidad con los lineamientos locales. Los pacientes con hepatitis B activa no se deben tratar con rituximab. Los pacientes con resultados serológicos positivos de hepatitis B (ya sea AgHBs o HBcAb) deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento, y además se les debe monitorear y tratar según los estándares médicos locales, a fin de prevenir la reactivación de la hepatitis B.

#### Neutropenia tardía

Se deben medir los neutrófilos en la sangre antes de cada ciclo de Ruxience®, y de forma regular por hasta 6 meses después del cese del tratamiento, y en el caso de que se presenten signos o síntomas de infección.

#### Reacciones cutáneas

Se han informado reacciones cutáneas severas, como la Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlaces mortales. En caso de algún evento que se sospeche relacionado con Ruxience®, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente.

#### Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes y cumplir con los lineamientos de inmunización actuales antes de la terapia con Ruxience®. La vacunación se debe completar al menos 4 semanas antes de la primera administración de Ruxience®.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de microbios virales vivos atenuados tras la terapia con rituximab. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos atenuados mientras se administre Ruxience®, ni mientras exista una disminución de las células B periféricas.

Los pacientes tratados con Ruxience® pueden recibir inmunizaciones con vacunas inactivadas. No obstante, es posible que las tasas de respuesta a las vacunas inactivadas disminuyan. En un ensayo con aleatorización, los pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab y el metotrexato tuvieron tasas comparables de respuesta a la memoria del antígeno del tétano (39% frente a 42%) y una reducción de las tasas de respuesta a la vacuna de polisacáridos antineumocócicos (43% frente a 82% para al menos 2 serotipos del anticuerpo neumocócico) y al neoantígeno de la KLH (47% frente a 93%), cuando se administraron 6 meses después del tratamiento con rituximab, en comparación con los pacientes a los que solamente se les administró el metotrexato. Si es necesaria la

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunización con vacunas inactivadas durante el transcurso de la terapia de rituximab, esta se debe completar al menos 4 semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de rituximab.

En la experiencia general de la repetición del tratamiento con rituximab en un año para tratar la artritis reumatoide, las proporciones de pacientes con valores positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, influenza, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones en el período inicial.

Administración concomitante/secuencial de otros DMARD en la artritis reumatoide

No se recomienda la administración concomitante de Ruxience® y terapias antirreumáticas distintas a las especificadas en la indicación y posología para la artritis reumatoide.

Los datos de los ensayos clínicos son muy limitados para evaluar completamente la seguridad de la administración secuencial de otros medicamentos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD), incluidos los inhibidores del TNF y otros medicamentos biológicos, luego de la administración de rituximab. Los datos disponibles indican que la tasa de infecciones de importancia clínica no cambia cuando se utilizan tales terapias en pacientes tratados previamente con rituximab; no obstante, se debe monitorear con minuciosidad a los pacientes en busca de signos de infección si se les administran agentes biológicos y/o DMARD tras la terapia de rituximab.

Neoplasia maligna

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. Con base en la experiencia limitada con rituximab en pacientes con artritis reumatoide, los datos actuales no parecen indicar ningún aumento en el riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, en este momento no se puede descartar el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido al largo tiempo de retención de rituximab en los pacientes con disminución de las células B, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Ruxience®, y por 12 meses luego de su finalización.

Embarazo

Se conoce que las inmunoglobulinas IgG cruzan la barrera placentaria.

No se han estudiado en ensayos clínicos los niveles de células B en neonatos humanos después de la exposición a rituximab. No se tienen datos adecuados y bien controlados de estudios en mujeres embarazadas; sin embargo, se ha informado disminución de las células B y linfocitopenia transitorias en algunos lactantes nacidos de madres que estuvieron expuestas a rituximab durante el embarazo. Se han observado efectos similares en estudios en animales. Por estos motivos, no se debe administrar Ruxience® a mujeres embarazadas, a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial.

Lactancia

No existen datos acerca de la presencia de rituximab en la leche humana, ni del efecto de este en los lactantes. Sin embargo, se ha detectado rituximab en la leche de monos *cynomolgus* lactantes, y hay presencia de IgG en la leche humana. Ya que diversos medicamentos con anticuerpos están presentes en la leche humana, aconseje a las mujeres en período de lactancia no amamantar ni durante el tratamiento ni por 6 meses después de la última dosis de Ruxience®, debido a la posibilidad de desarrollo de reacciones adversas serias en los lactantes.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





## Fertilidad

Los estudios en animales no revelaron efectos dañinos de rituximab sobre los órganos reproductores.

Efectos sobre la capacidad para manejar y operar maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos de rituximab en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas informadas hasta la fecha sugieren que rituximab no tendría influencia significativa en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Experiencia a partir del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de rituximab en el linfoma no Hodgkin y la LLC se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y en los datos de farmacovigilancia. Estos pacientes se trataron con una monoterapia de rituximab (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción), o en combinación con la quimioterapia.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) que se observaron con la mayor frecuencia en los pacientes tratados con rituximab fueron las IRR, que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente con las infusiones posteriores, y es inferior al 1% después de ocho dosis de rituximab.

Se produjeron eventos infecciosos (principalmente eventos bacterianos y virales) en alrededor del 30% al 55% de los pacientes con LNH durante los ensayos clínicos, y en el 30% al 50% de los pacientes con LLC durante los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas serias al medicamento que se informaron u observaron con la mayor frecuencia fueron:

- IRR (incluidos el síndrome de liberación de citocinas y el síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.

Otras RAM serias informadas incluyen la reactivación de la hepatitis B y la LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las RAM informadas con el tratamiento con rituximab por sí solo o en combinación con la quimioterapia se resumen en la Tabla 1. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 RAM Informadas en Ensayos Clínicos o Durante la Farmacovigilancia en Pacientes con LNH y LLC Tratados con rituximab en Monoterapia/Tratamiento de Mantenimiento o en Combinación con la Quimioterapia

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
--------------------------------------	------------------------------------



Infecciones e infestaciones	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Infección viral seria <sup>1</sup> Pneumocystis jirovecii Sepsis Neumonía Infección febril Herpes zóster Infección de las vías respiratorias Infecciones fúngicas Infecciones de etiología desconocida Bronquitis aguda Sinusitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos de la coagulación Anemia aplásica Anemia hemolítica Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia Neutropenia Leucopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Síndrome de lisis tumoral Síndrome de liberación de citocinas <sup>4</sup> Enfermedad del suero Anafilaxia Hipersensibilidad Angioedema Reacciones relacionadas con la infusión <sup>4</sup>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia Disminución del peso Edema periférico Edema facial Aumento en los niveles de la lactato deshidrogenasa en la sangre Hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	Depresión Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía craneal Neuropatía periférica Parálisis del nervio facial <sup>5</sup> Pérdida de otros sentidos <sup>5</sup> Parestesia Hipoestesia Agitación Insomnio Vasodilatación Mareos Ansiedad Disgeusia
Trastornos oculares	Pérdida severa de la visión <sup>5</sup> Trastorno del lagrimeo Conjuntivitis
Trastornos del oído y el laberinto	Pérdida de la audición <sup>5</sup> Tinnitus Dolor de oído
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca <sup>4 y 6</sup> Trastorno cardíaco severo <sup>4 y 6</sup> Insuficiencia del ventrículo izquierdo Taquicardia supraventricular Taquicardia ventricular Angina Isquemia de miocardio Infarto de miocardio <sup>4 y 6</sup> Arritmia Fibrilación auricular Taquicardia Bradycardia Trastorno cardíaco

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares	Vasculitis (principalmente cutánea) Vasculitis leucocitoclástica Hipertensión Hipotensión ortostática Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Insuficiencia respiratoria <sup>4</sup> Enfermedad pulmonar intersticial <sup>7</sup> Infiltración pulmonar Asma Bronquiolitis obliterante Trastorno pulmonar Hipoxia Broncoespasmo <sup>4</sup> Enfermedad respiratoria Dolor de pecho Disnea Aumento de la tos Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Perforación gastrointestinal <sup>7</sup> Distensión abdominal Vómitos Diarrea Dolor abdominal Disfagia Estomatitis Estreñimiento Dispepsia Anorexia Irritación de la garganta Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas bullosas severas Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) <sup>7</sup> Urticaria Sudoración Sudores nocturnos Trastorno de la piel Prurito Erupción Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Hipertonía Mialgia Artralgia Dolor de espalda Dolor de cuello Dolor
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal <sup>4</sup>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Insuficiencia multiorgánica <sup>4</sup> Dolor tumoral Rubefacción Malestar Síndrome de resfrío Fatiga Temblores Dolor en el lugar de la infusión Fiebre Escalofríos Astenia Cefalea
Pruebas complementarias	Disminución de los niveles de IgG

<sup>1</sup> Consulte también la sección Infección, a continuación.

<sup>2</sup> Incluye la reactivación y las infecciones primarias; la frecuencia se basa en el régimen de rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC) en la LLC recidivante/resistente al tratamiento.

<sup>3</sup> Consulte también la sección Reacciones Adversas Hematológicas, a continuación.

<sup>4</sup> Consulte también la sección Reacciones Relacionadas con la Infusión, a continuación. Los casos mortales se informaron con muy poca frecuencia.

<sup>5</sup> Signos y síntomas de neuropatía craneal. Ocurrió en varios momentos, hasta varios meses después de la finalización de la terapia de rituximab.

<sup>6</sup> Se observaron principalmente en pacientes con alguna afección cardíaca previa y/o con quimioterapia cardiotoxicas, y se asociaron en su mayoría a reacciones relacionadas con la infusión.

<sup>7</sup> Incluye casos mortales.

Los siguientes términos se informaron como eventos adversos durante los ensayos clínicos, pero con una incidencia similar o más baja en los grupos con rituximab que en los grupos de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección del tracto urinario, alteraciones sensoriales, pirexia.

Se informaron signos y síntomas indicativos de una reacción relacionada con la infusión en más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos, principalmente durante la primera infusión, por lo general en la primera o dos primeras horas. Generalmente, estos síntomas fueron: fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron: rubefacción, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/erupción, fatiga, dolor de cabeza, irritación de la garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Ocurrieron reacciones severas relacionadas con la infusión (como broncoespasmos e hipotensión) en hasta el 12% de los casos. Las reacciones adicionales que se informaron en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Se informaron exacerbaciones de afecciones cardíacas preexistentes, como angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citocinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria en frecuencias inferiores o desconocidas. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó considerablemente con las infusiones posteriores, y es <1% después de ocho dosis de un tratamiento que contenga rituximab.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Infecciones



Rituximab induce la disminución de las células B en aproximadamente el 70% al 80% de los pacientes, pero se asoció con la disminución de las inm en el suero solamente en una pequeña porción de los pacientes.

Se informaron infecciones localizadas por candida y herpes zóster con una mayor incidencia en el grupo con rituximab en estudios aleatorizados. Se informaron infecciones severas en alrededor del 4% de los pacientes tratados con la monoterapia de rituximab. En general, se observaron frecuencias más altas de infección, incluso de infecciones de grado 3 o 4, durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab, hasta por 2 años, en comparación con el grupo en observación. No se informó toxicidad acumulativa en términos de infecciones durante un período de tratamiento de 2 años. Además, se han informado infecciones virales serias nuevas, reactivadas o exacerbadas —algunas mortales— con el tratamiento con rituximab. A la mayoría de los pacientes se les había administrado rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Algunos ejemplos de estas infecciones virales serias son: infecciones a causa de los virus del herpes (citomegalovirus, virus varicela-zóster y virus del herpes simple), el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han informado también, en ensayos clínicos, casos mortales de LMP que han ocurrido después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento. Se han informado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría en pacientes tratados con rituximab en combinación con una quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC recidivante/resistente al tratamiento, la incidencia de infecciones por hepatitis B de grado 3 o 4 (reactivación e infección primaria) fue de 2% en R-FC frente a 0% en fludarabina y ciclofosfamida (FC). La progresión del sarcoma de Kaposi se ha observado en los pacientes con sarcoma de Kaposi preexistente que se han expuesto a rituximab. Estos casos ocurrieron en indicaciones no autorizadas y la mayoría de los pacientes eran positivos para VIH.

#### Reacciones adversas hematológicas

En ensayos clínicos de la monoterapia de rituximab administrada durante 4 semanas, se presentaron alteraciones hematológicas en una minoría de los pacientes, y fueron generalmente leves y reversibles. Se informaron casos de neutropenia severa (grado 3/4) en un 4,2% de los pacientes, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en un 1,7%. Durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab por hasta 2 años, se informaron casos de leucopenia (5% frente a 2%, grado 3/4) y neutropenia (10% frente a 4%, grado 3/4) con una incidencia mayor en comparación con el grupo en observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1%, grado 3/4) y no fue diferente entre los grupos de tratamiento. Durante el transcurso del tratamiento en los estudios con rituximab en combinación con quimioterapia, se informaron casos de leucopenia de grado 3/4 (un 88% en el grupo con rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona [R-CHOP] frente a un 79% en el grupo con CHOP, y un 23% en el grupo con R-FC frente a un 12% en el grupo con FC), neutropenia (un 24% en el grupo con rituximab en combinación con ciclofosfamida, vincristina y prednisolona [R-CVP] frente a un 14% en el grupo con ciclofosfamida, vincristina y prednisolona [CVP]; un 97% en el grupo con R-CHOP frente a un 88% frente al grupo con CHOP, un 30% en el grupo con R-FC frente a un 19% en el grupo con FC en LLC no tratada anteriormente), pancitopenia (un 3% en el grupo con R-FC frente a un 1% en el grupo con FC en LLC no tratada anteriormente), normalmente con mayor frecuencia que con el tratamiento con la quimioterapia sola. Sin embargo, el aumento en la incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no estuvo asociado con un aumento en la incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados solamente con quimioterapia. Los estudios en LLC recidivante/resistente al tratamiento y no tratada previamente han establecido que en hasta un 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia fue prolongada (definida como un mantenimiento del recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/L$  entre los Días 24 y 42 después de la administración de la última dosis) o se presentó con aparición tardía (definida como un recuento de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/L$  después de 42 días posteriores a la

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de la última dosis en pacientes que no presentaron neutropenia prolongada anteriormente o que se recuperaron antes del Día 42) después del tratamiento con rituximab más FC. No hubo diferencias informadas para la incidencia de anemia. Se informaron algunos casos de neutropenia tardía que se presentaron más de cuatro semanas después de la administración de la última dosis de rituximab. En el estudio de tratamiento de primera línea de la LLC, los pacientes con clasificación C de Binet, presentaron una mayor cantidad de eventos adversos en el grupo con R-FC que en el grupo con FC (un 83% en el grupo con R-FC frente a un 71% en el grupo con FC). En el estudio de la LLC recidivante/refractaria al tratamiento, se informaron casos de trombocitopenia de grado 3/4 en un 11% de los pacientes del grupo con R-FC y en un 9% de pacientes del grupo con FC.

En estudios de rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, se han observado aumentos transitorios en los niveles de IgM sérica después del inicio del tratamiento, lo que puede estar asociado con la hiperviscosidad y los síntomas relacionados. El aumento transitorio de los niveles de IgM generalmente se revirtió al menos al nivel inicial en el plazo de 4 meses.

#### Reacciones adversas cardiovasculares

Se informaron casos de reacciones cardiovasculares durante los ensayos clínicos de monoterapia de rituximab en un 18,8% de los pacientes, y los eventos informados con mayor frecuencia fueron de hipotensión e hipertensión. Se informaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluidas taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la administración de la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y los del grupo de observación. Los eventos cardíacos se informaron como eventos adversos serios (incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia miocárdica) en un 3% de los pacientes tratados con rituximab, en comparación con <1% en el grupo de observación. En estudios que evaluaron rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de arritmias de grado 3 y 4, principalmente de arritmias supraventriculares tales como taquicardia y fibrilación/aleteo auricular fue mayor en el grupo con R-CHOP (14 pacientes, 6,9%) que en el grupo con CHOP (3 pacientes, 1,5%). Todas estas arritmias ocurrieron en el contexto de la administración de una infusión de rituximab o estuvieron asociadas con condiciones predisponentes tales como fiebre, infección, infarto de agudo al miocardio o enfermedad respiratoria y cardiovascular preexistente. No se observaron diferencias entre los grupos con R-CHOP y con CHOP en la incidencia de eventos cardíacos de grado 3 y 4, incluidas insuficiencia cardíaca, enfermedad miocárdica y manifestaciones de arteriopatía coronaria. En la LLC, la incidencia general de trastornos cardíacos de grado 3 o 4 fue baja tanto en el estudio de primera línea (4% en el grupo con R-FC, 3% en el grupo con FC) como en el estudio de la enfermedad recidivante/resistente al tratamiento (4% en el grupo con R-FC, 4% en el grupo con FC).

#### Sistema respiratorio

Se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos con desenlace mortal.

#### Trastornos neurológicos

Durante el período de tratamiento (fase del tratamiento de inducción que comprende la administración de R-CHOP como máximo durante ocho ciclos), cuatro pacientes (2%) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, presentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo del tratamiento. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de otros eventos tromboembólicos. En contraste, tres pacientes (1,5%) presentaron eventos cerebrovasculares en el grupo con CHOP y todos ellos se presentaron durante el período de seguimiento. En el grupo de LLC, la incidencia general de trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue baja tanto en el estudio de primera línea (4% en el grupo con R-FC, 4% en el grupo con FC) como



en el estudio de la enfermedad recidivante/refractaria al tratamiento (3% en el grupo con R-FC, 3% en el grupo con FC).

Se han informado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron alteración visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación mediante imágenes cerebrales. Los casos informados tenían factores de riesgo reconocidos para PRES/RPLS, incluidas la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y/o la quimioterapia.

#### Trastornos gastrointestinales

Se han observado casos de perforación gastrointestinal que en ocasiones ha conducido al fallecimiento del sujeto en pacientes que han recibido rituximab para el tratamiento de linfomas no Hodgkins. En la mayoría de estos casos, rituximab se administró con quimioterapia.

#### Niveles de IgG

En el ensayo clínico que evaluó el tratamiento de mantenimiento con rituximab en linfomas foliculares recidivantes/refractarios al tratamiento, la mediana de los niveles de IgG estuvo por debajo del límite inferior normal (LIN) (<7 g/L) después del tratamiento de inducción, tanto en el grupo con rituximab como en el grupo de observación. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente sobre el LIN, pero se mantuvo constante en el grupo con rituximab. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo del LIN fue de cerca de un 60% en el grupo con rituximab durante el período de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% después de 2 años).

Se ha observado una cantidad reducida de casos espontáneos y casos de bibliografía de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con rituximab, en algunos casos severa y con requerimiento de terapia prolongada de reemplazo con inmunoglobulinas. Las consecuencias de la disminución a largo plazo de las células B en pacientes pediátricos son desconocidas.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han informado muy pocos casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y de Síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

#### Subpoblaciones de pacientes: monoterapia de rituximab

##### Pacientes de la tercera edad (≥65 años):

La incidencia de RAM de todos los grados y de grado 3/4 fue similar en pacientes de la tercera edad en comparación con los pacientes más jóvenes (<65 años).

##### Enfermedad mediastínica masiva:

Hubo una mayor incidencia de RAM de grado 3/4 en pacientes con enfermedad mediastínica masiva que en pacientes sin enfermedad mediastínica masiva (25,6% frente a 15,4%). La incidencia de RAM de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

##### Retratamiento:

El porcentaje de pacientes que informaron RAM después del retratamiento con ciclos adicionales de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que informaron RAM después de la exposición inicial (RAM de cualquier grado y de grado 3/4).

#### Subpoblaciones de pacientes: terapia de combinación con rituximab

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Pacientes de la tercera edad ( $\geq 65$  años):

La incidencia de eventos adversos de la sangre y del sistema linfático de grado 3/4 fue mayor en los pacientes de la tercera edad que en los pacientes más jóvenes ( $< 65$  años) con LLC recidivante/resistente al tratamiento o no tratada anteriormente.

Experiencia en artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de rituximab en el tratamiento de la artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de farmacovigilancia.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) moderada a severa se resume en las secciones a continuación. En ensayos clínicos, más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento y se les realizó un seguimiento por períodos que fluctuaron entre 6 meses y 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento y más de 1000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad obtenida durante la experiencia poscomercialización refleja el perfil de reacciones adversas esperado según lo que se ha observado en ensayos clínicos de rituximab.

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de rituximab separadas por un intervalo de dos semanas, además del metotrexato (10-25 mg/semana). Se administraron infusiones de rituximab después de una infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona, y los pacientes también recibieron tratamiento con prednisolona oral durante 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se detallan en la Tabla 2. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia consideradas relacionadas con la administración de rituximab fueron las IRR. La incidencia general de IRR en ensayos clínicos fue de 23% con la primera infusión y disminuyó con la administración de infusiones posteriores. Las IRR serias no fueron comunes (0,5% de los pacientes) y se observaron de manera predominante durante el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de la AR para rituximab, se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (consulte la sección Reacciones adversas) y de reacción similar a la enfermedad del suero durante la experiencia poscomercialización.

Tabla 2 Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento Informadas en Ensayos Clínicos o durante la Farmacovigilancia que se Presentaron en Pacientes con Artritis Reumatoide que Recibieron Rituximab

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Reactivación de la hepatitis B Infección de las vías respiratorias superiores Infecciones del tracto urinario Bronquitis Sinusitis Gastroenteritis

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Reacción similar a la enfermedad del suero Neutropenia Neutropenia tardía
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancia, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide, hipertensión, náuseas, erupción, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, bochornos, hipotensión, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia
Trastornos psiquiátricos	Depresión Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Migraña Mareos Ciática Dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio Fibrilación auricular Aleteo auricular Angina de pecho
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia Diarrea Reflujo gastroesofágico Úlcera bucal Dolor abdominal superior

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) Síndrome de Stevens-Johnson <sup>2</sup>  Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia/dolor musculoesquelético  Osteoartritis  Bursitis
Pruebas complementarias	Disminución de los niveles de IgG <sup>3</sup>  Disminución de los niveles de IgM <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Reacciones que se producen en el plazo de 24 horas a partir de la administración de la infusión. Consulte también las reacciones relacionadas con la infusión que se mencionan a continuación. Es posible que las IRR se produzcan como resultado de la hipersensibilidad y/o del mecanismo de acción.

<sup>2</sup> Incluye casos mortales.

<sup>3</sup> Incluye observaciones recopiladas como parte del monitoreo de rutina del laboratorio.

### Ciclos múltiples

Los ciclos múltiples del tratamiento están asociados con un perfil de RAM similar al observado después de la primera exposición. La tasa de todas las RAM después de la primera exposición a rituximab fue la más alta durante los primeros 6 meses, y disminuyó de ahí en adelante. Esto está mayormente representado por las IRR (más frecuentes durante el primer ciclo del tratamiento), la exacerbación de la AR y las infecciones; todas más frecuentes durante los primeros 6 meses del tratamiento.

### Reacciones relacionadas con la infusión

Las RAM más frecuentes después de recibir rituximab en los estudios clínicos fueron las IRR (consulte la Tabla 2). Entre 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36%) presentaron al menos una IRR y 733/3189 (23%) de los pacientes presentaron una IRR después de la administración de la primera infusión de la primera exposición a rituximab. La incidencia de IRR disminuyó con las infusiones posteriores. En ensayos clínicos, menos de un 1% (17/3189) de los pacientes presentó una IRR grave. No hubo IRR de grado 4 según los CTC, ni se presentaron fallecimientos debido a IRR, en los ensayos clínicos. La proporción de eventos de Grado 3 según los CTC y de IRR que llevaron a la interrupción disminuyó por ciclo, y estos fueron poco frecuentes del ciclo 3 en adelante. La medicación previa con glucocorticoides intravenosos redujo de manera significativa la incidencia y la severidad de las IRR (consulte la sección Posología y la sección Reacciones adversas). Se han informado IRR severas con desenlace mortal en el contexto poscomercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión más rápida de rituximab en pacientes con artritis reumatoide, se permitió que los pacientes con AR activa moderada a severa que no presentaran una IRR seria durante o en un plazo de 24 horas a partir de su primera infusión estudiada recibieran una infusión intravenosa de rituximab de 2 horas. Los pacientes con antecedentes de una reacción seria a la infusión con una terapia biológica para la AR se excluyeron del ingreso. La incidencia, los tipos y la severidad de las IRR fueron consistentes con los que se han observado históricamente. No se observaron IRR serios.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Infecciones

La tasa general de infección fue de aproximadamente 94 por cada 100 años-paciente en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y constaron principalmente de infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones del tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueran serias o requirieran antibióticos I.V. fue de aproximadamente 4 por cada 100 años-paciente. La tasa de infecciones serias no reveló ningún aumento significativo después de varios ciclos de rituximab. Se informaron infecciones de las vías respiratorias inferiores (incluso neumonía) durante los ensayos clínicos, con una incidencia similar en los grupos con rituximab que en los grupos de control.

Se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con desenlace mortal después de la administración de rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Esto incluye artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes que no forman parte de la indicación, como el lupus eritematoso sistémico (SLE) y la vasculitis.

En pacientes con linfoma no Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con una quimioterapia citotóxica, se han informado casos de reactivación de la hepatitis B (consulte Linfoma no Hodgkin). También se han informado con muy poca frecuencia casos de reactivación de infecciones de Hepatitis B en pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab.

## Reacciones adversas cardiovasculares

Se informaron reacciones cardíacas serias con una tasa de 1,3 por cada 100 años-paciente en los pacientes tratados con rituximab, en comparación con 1,3 por cada 100 años-paciente en los pacientes tratados con el placebo. Las proporciones de pacientes que presentaron reacciones cardíacas (todas o serias) no aumentaron durante múltiples ciclos.

## Eventos neurológicos

Se han informado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES por sus siglas en inglés)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS por sus siglas en inglés). Los signos y síntomas incluyeron alteración visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación mediante imágenes cerebrales. Los casos informados tenían factores de riesgo reconocidos para PRES/RPLS, incluidas la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y/o la quimioterapia.

## Neutropenia

Se observaron eventos de neutropenia con el tratamiento con rituximab, en su mayoría transitorios y leves a moderados en severidad. La neutropenia se puede presentar varios meses después de la administración de rituximab.

En los períodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, un 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con rituximab y un 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con el placebo desarrollaron una neutropenia severa.

Se han informado muy pocos casos de eventos neutropénicos, incluidos casos de neutropenia severa de aparición tardía y neutropenia persistente en el entorno poscomercialización, algunos de ellos asociados con infecciones mortales.

## Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han informado muy pocos casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

## Alteraciones en los resultados de laboratorio

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado casos de hipogammaglobulinemia (niveles de IgG o de IgM por debajo del límite inferior normal) en pacientes con AR tratados con rituximab. No se observó ningún aumento de las tasas de infecciones en general ni de infecciones serias después del desarrollo de bajos niveles de IgG o IgM.

Se ha observado una cantidad reducida de casos espontáneos y casos de bibliografía de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con rituximab, en algunos casos severa y con requerimiento de terapia prolongada de reemplazo con inmunoglobulinas. Las consecuencias de la disminución a largo plazo de las células B en pacientes pediátricos son desconocidas.

**Experiencia en vasculitis activa grave asociada a ANCA**

En el ensayo clínico en pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA, 99 pacientes recibieron tratamiento con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, una vez a la semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

**Lista tabulada de reacciones adversas**

Las RAM que se mencionan en la Tabla 3 fueron todos eventos adversos que se presentaron con una incidencia de ≥5% en el grupo con rituximab.

Tabla 3 Reacciones Adversas al Medicamento Ocurridas a los 6 Meses en ≥5% de los Pacientes que Recibieron Rituximab, y con una Frecuencia Mayor que la del Grupo Comparador en el Estudio Clínico Fundamental.

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas al Medicamento</b>
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias Bronquitis Herpes zóster Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Síndrome de liberación de citocinas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercalemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Temblor
Trastornos vasculares	Hipertensión Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Disnea Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dispepsia

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares Artralgia Dolor de espalda Debilidad muscular Dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema periférico
Pruebas complementarias	Reducción de la hemoglobina

#### Reacciones adversas al medicamento seleccionadas

##### Reacciones relacionadas con la infusión

Las IRR presentes en el ensayo clínico de la GPA y la MPA se definieron como cualquier evento adverso que se presentase en el plazo de 24 horas a partir de la administración de una infusión y que los investigadores considerasen relacionado con la infusión, en la población de seguridad. Se trató a noventa y nueve pacientes con rituximab, y un 12% presentó al menos una IRR. Todas las IRR fueron de grado 1 o 2. Las IRR más comunes incluyeron síndrome de liberación de citocinas, rubefacción, irritación de la garganta y temblor. Rituximab se administró en combinación con glucocorticoides intravenosos, los cuales pueden reducir la incidencia y la severidad de estos eventos.

##### Infecciones

En los 99 pacientes con rituximab, la tasa general de infección fue de aproximadamente 237 por cada 100 años-paciente (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 197%-285%) en el criterio primario de valoración de 6 meses. Las infecciones fueron principalmente leves a moderadas y constaron mayoritariamente de infecciones de las vías respiratorias superiores, herpes zóster e infecciones del tracto urinario. La tasa de infecciones serias fue de aproximadamente 25 por cada 100 años-paciente. La infección seria informada con la mayor frecuencia en el grupo con rituximab fue la neumonía, con una frecuencia de un 4%.

##### Neoplasias malignas

La incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados con rituximab en el estudio clínico de vasculitis activa grave asociada a ANCA fue de 2,00 por cada 100 años-paciente en la fecha de cierre común del estudio (cuando el último paciente hubo completado el período de seguimiento). En función de las tasas de incidencia estandarizadas, la incidencia de neoplasias malignas parece ser similar a la que se informó anteriormente en pacientes con vasculitis asociada con ANCA (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos).

##### Reacciones adversas cardiovasculares

Los eventos cardiovasculares se presentaron con una tasa de aproximadamente 273 por cada 100 años-paciente (IC del 95%: 149%-470%) en el criterio primario de valoración de 6 meses. La tasa de eventos cardíacos serios fue de 2,1 por cada 100 años-paciente (IC del 95%: 3%-15%). Los eventos informados con la mayor frecuencia fueron la taquicardia (4%) y la fibrilación auricular (3%).

##### Eventos neurológicos

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS) en condiciones autoinmunes. Los signos y síntomas incluyeron alteración visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación mediante imágenes cerebrales. Los casos informados tenían factores de riesgo reconocidos para PRES/RPLS, incluidas la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y/o la quimioterapia.

#### Reactivación de la hepatitis B

Se ha informado una pequeña cantidad de casos de reactivación de la hepatitis B, algunos con desenlace mortal, en pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA tratados con rituximab en el entorno poscomercialización.

#### Hipogammaglobulinemia

Se observó hipogammaglobulinemia (IgA, IgG e IgM por debajo del límite inferior normal) en los pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA tratados con rituximab. A los 6 meses, en el ensayo controlado por principio activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de no inferioridad, 27%, 58% y 51% de los pacientes en el grupo con rituximab que tenían niveles normales de inmunoglobulina en el período inicial, presentaron niveles bajos de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con 25%, 50% y 46% de los pacientes del grupo con la ciclofosfamida. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales ni de infecciones serias en los pacientes con bajos niveles de IgA, IgG o IgM.

#### Neutropenia

En el ensayo controlado por principio activo, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de no inferioridad de rituximab en pacientes vasculitis activa grave asociada a ANCA, 24% de los pacientes del grupo con rituximab (ciclo único) y 23% de los pacientes del grupo con la ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de Grado 3 o superior según los CTC. La neutropenia no estuvo asociada con un aumento observado de las infecciones serias en los pacientes tratados con rituximab. El efecto de varios ciclos de rituximab sobre el desarrollo de neutropenia en los pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA no se ha estudiado en ensayos clínicos.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han informado muy pocos casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

#### Estudios Clínicos Comparativos de Ruxience®

Los resultados de seguridad del programa de ensayos clínicos de Ruxience® respaldaron que los perfiles de seguridad de Ruxience®, el MabThera (producto de referencia de la UE) y el Rituxan (producto de referencia de EE. UU.) fueron comparables (consulte la Sección Propiedades Farmacodinámicas). La seguridad después de la transición del MabThera o el Rituxan al Ruxience® fue similar a la del tratamiento continuo con Ruxience®.

#### Interacciones:

Actualmente, hay pocos datos sobre las posibles interacciones medicamentosas con rituximab.

En los pacientes con LLC, la administración simultánea de rituximab no pareció afectar la farmacocinética de la fludarabina ni de la ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de la fludarabina ni de la ciclofosfamida sobre la farmacocinética de rituximab.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración simultánea de metotrexato no pareció tener un efecto sobre la farmacocinética de rituximab en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con valores de anticuerpos antirituximab (anticuerpo humano antimurino o anticuerpo humano antiqumérico [HAMA/HACA]) pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ruxience® debe ser administrado bajo la supervisión estricta de un profesional de la salud experimentado, y en un ambiente en donde se disponga de inmediato con instalaciones para resucitación completa.

Siempre se debe administrar un analgésico/antipirético (p. ej., paracetamol) y un antihistamínico (p. ej., difenhidramina) como medicación previa antes de cada infusión de Ruxience®.

En pacientes con linfoma no Hodgkin y LLC, se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si no se administra Ruxience® en combinación con quimioterapia con glucocorticoides. En pacientes con artritis reumatoide, la premedicación con 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa debe completarse 30 minutos antes de las infusiones de Ruxience® para disminuir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (IRRs por sus siglas en inglés).

En pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA, se recomienda la administración de metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días en una dosis de 1000 mg por día, previo a la primera infusión de Ruxience® (la última dosis de metilprednisolona debe ser administrada el mismo día de la primera infusión de Ruxience®). Seguido a esto se debe administrar prednisona oral 1 mg/kg/día (no exceder los 80 mg/día, y ajustar tan pronto como sea posible según la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con Ruxience®.

Posología

Es importante revisar las etiquetas medicinales del producto para asegurar que se está administrando la formulación apropiada al paciente, según lo prescrito.

Linfoma no Hodgkin

Terapia en combinación

La dosis recomendada de Ruxience® en combinación con quimioterapia para tratamiento de inducción en pacientes con linfoma folicular refractario / recidivante o sin tratamiento previo es: 375 mg/m<sup>2</sup> de área superficial corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos.

Ruxience® debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si aplica.

Terapia de mantenimiento:

- Linfoma folicular sin tratamiento previo: La dosis recomendada de Ruxience® usado como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo que han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg/m<sup>2</sup> de área superficial corporal una vez cada 2 meses (comenzando 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o por un periodo máximo de 12 meses (12 infusiones en total).





- Linfoma folicular recidivante / refractario: La dosis recomendada de Ruxience® utilizada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular recidivante / refractario que han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada 3 meses (iniciando 3 meses después de la última dosis de terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años (8 infusiones en total).

#### Monoterapia.

Linfoma folicular recidivante / refractario: La dosis recomendada de monoterapia con Ruxience® utilizada como tratamiento de inducción para pacientes adultos con linfoma folicular en estadio III-IV que son quimiorresistentes o se encuentran en su segunda o posterior recaída después de la quimioterapia es: 375 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada como una infusión intravenosa una vez a la semana durante cuatro semanas. Para el tratamiento de monoterapia con Ruxience® en pacientes que han respondido a un tratamiento previo de monoterapia con Ruxience® para el linfoma folicular en recaída / refractario, la dosis recomendada es: 375 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada como una infusión intravenosa una vez a la semana durante cuatro semanas.

#### Linfoma de células B grandes no Hodgkin.

Ruxience® debe usarse en combinación con la quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos después de la infusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. La seguridad y la eficacia de Ruxience® no se han establecido en combinación con otras quimioterapias en el linfoma difuso de células B grandes no Hodgkin.

#### Ajustes de dosis durante el tratamiento.

No se recomiendan reducciones de dosis de Ruxience®. Cuando se administra Ruxience® en combinación con quimioterapia, se deben aplicar reducciones de dosis estándar para los medicamentos quimioterapéuticos.

#### Leucemia linfocítica crónica.

La profilaxis con hidratación adecuada y la administración de uricostáticos a partir de 48 horas antes del inicio de la terapia se recomienda a los pacientes con LLC para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Para pacientes con LLC cuyos recuentos de linfocitos son > 25 x 10<sup>9</sup> / L, se recomienda administrar prednisona / prednisolona 100 mg por vía intravenosa poco antes de la infusión con Ruxience® para disminuir la velocidad y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y / o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Ruxience® en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente y con recaída / resistentes al tratamiento es de 375 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento, seguida de 500 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal administrada el día 1 de cada ciclo posterior durante 6 ciclos en total. La quimioterapia debe administrarse después de la infusión de Ruxience®.

#### Artritis reumatoide

Un curso de Ruxience® consiste en dos infusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de Ruxience® es 1000 mg por infusión intravenosa seguida de una segunda infusión intravenosa de 1000 mg dos semanas después. La necesidad de cursos adicionales debe evaluarse 24 semanas después del curso anterior. Se debe dar un nuevo tratamiento en ese momento si la actividad residual de la enfermedad permanece, de lo contrario, el retratamiento se debe retrasar hasta que regrese la actividad de la enfermedad. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra dentro de las 16 a 24 semanas de un curso de tratamiento inicial. La terapia continuada debe reconsiderarse

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

#### Vasculitis activa grave asociada a ANCA

La dosis recomendada de Ruxience® para la inducción de la terapia de remisión de vasculitis activa grave asociada a ANCA es de 375 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada como una infusión intravenosa una vez a la semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total). La profilaxis para neumonía por Pneumocystis jiroveci (PCP por sus siglas en inglés) se recomienda para pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA durante y después del tratamiento con Ruxience®, según corresponda.

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ruxience® en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

##### Ancianos

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).

##### Método de administración.

La solución de Ruxience® preparada debe administrarse como una infusión intravenosa a través de una línea dedicada. No debe administrarse como una inyección intravenosa o bolo.

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar la aparición del síndrome de liberación de citoquinas. Los pacientes que presenten evidencia de reacciones graves, especialmente disnea severa, broncoespasmo o hipoxia, deben interrumpir la infusión de inmediato. Los pacientes con linfoma no Hodgkin deben ser evaluados posteriormente para detectar signos de síndrome de lisis tumoral, incluyendo las pruebas de laboratorio apropiadas y, para la infiltración pulmonar, con una radiografía de tórax. En todos los pacientes, la infusión no debe reiniciarse hasta la resolución completa de todos los síntomas, la normalización de los valores de laboratorio y los hallazgos de la radiografía de tórax. En este momento, la infusión puede reanudarse inicialmente a no más de la mitad de la velocidad anterior. Si se producen las mismas reacciones adversas graves por segunda vez, la decisión de interrumpir el tratamiento debe considerarse seriamente caso por caso.

Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión (IRR) generalmente responden a una reducción en la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede aumentar al mejorar los síntomas.

##### Primera infusión

La velocidad inicial recomendada para infusión es 50 mg/hora; después de los primeros 30 minutos, esta puede ser escalonada 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

##### Infusiones posteriores

##### Todas las indicaciones

Las dosis subsecuentes de Ruxience® pueden ser administradas por infusión a una velocidad inicial de 100 mg/hora, y escalonadas 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

##### Únicamente para artritis reumatoide

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cronograma de infusión subsecuente alternativo, más rápido.

Si los pacientes no experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión con su primera o subsiguientes infusiones a una dosis de 1000 mg de Ruxience® administrada durante el programa de infusión estándar, se puede administrar una infusión más rápida para la segunda y las subsiguientes infusiones utilizando la misma concentración que en las infusiones anteriores (4 mg / mL en un volumen de 250 mL). Iniciar a una velocidad de 250 mg / hora durante los primeros 30 minutos y luego 600 mg / hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la infusión más rápida, este programa de infusión se puede utilizar cuando se administran infusiones posteriores. No se debe administrar la infusión más rápida a los pacientes que tienen una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, incluidas arritmias o reacciones graves a la infusión de cualquier terapia biológica previa o rituximab.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDSv1.0\_16Jul18\_v\_1.0
- Información para prescribir versión CDSv1.0\_16Jul18\_v\_1.0

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) versión 0.2 del producto se solicita allegar cuestionarios, material educativo dirigido a profesionales de la salud y pacientes y la tarjeta de alerta para pacientes dirigidos en español.

### 3.2.3. ADALIM® ADALIMUMAB SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, 40 MG/0.8 ML

Expediente : 20152334  
Radicado : 20181205858 / 20191091153 / 20191125867  
Fecha : 04/07/2019  
Interesado : Laboratorios La Santé

Composición:  
Cada jeringa prellenada de 0.8mL contiene 40mg de Adalimumab

Forma farmacéutica:  
Solución para Inyección

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: 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.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Artritis psoriásica:** inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

**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.

**Psoriasis:** adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

**Enfermedad de Crohn:** 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, adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

**Colitis ulcerativa:** 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.

**Hidradenitis supurativa:** 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 de la hs.

**Uveítis:** adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos, en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

**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.

**Crohn pediátrico:** 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

Acta No. 15 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

**Precauciones y advertencias:**

**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:**

Reacciones adversas (en ensayos clínicos): en un estudio clínico realizado con el biosimilar de Zydus-Cadila (Exemptia®) comparativamente con el producto de referencia (Humira®) {A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. International Journal of Rheumatic Diseases 2015;1-12 } en 120 pacientes con artritis reumatoide se reportaron 28 efectos secundarios en 17 sujetos: 13 eventos en 7 sujetos del grupo del biosimilar y 15 efectos en 10 sujetos del grupo de referencia. Pirexia, cefalea y tos fueron los principales efectos adversos reportados comúnmente en ambos grupos; la mayoría fueron de intensidad leve, no relacionados directamente con el medicamento. Tres sujetos en cada grupo experimentaron al menos un efecto posiblemente relacionado y el total de ellos se resolvieron completamente.

Efectos adversos adicionales reportados en el estudio clínico fueron: disnea, infecciones micóticas, gastritis, cefalea, reacciones en el sitio de la inyección, edemas articulares,

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

En ensayos clínicos publicados en la literatura, así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados otros efectos adversos, reportados de acuerdo con la frecuencia de reporte de la siguiente manera: >10%, 1% a 10%, <1%.

Frecuencia > 10%: cefalea, rash cutáneo, desarrollo de anticuerpos, reacciones en el sitio de inyección (eritema, prurito, hemorragias, dolor, edema), infecciones respiratorias.

Frecuencia 1% a 10%: hipertensión, fibrilación auricular, arritmias, dolor torácico, enfermedad coronaria, trombosis venosa profunda, infarto del miocardio, palpitaciones, pericarditis, taquicardia, confusión, parestesias, celulitis, erisipelas, hiperlipidemia, náusea, vómito, trastornos menstruales, malestar abdominal, infecciones gastrointestinales, incremento de fosfatasa alcalina, reacciones de hipersensibilidad, dolor muscular.

Frecuencia <1%: abscesos, angioedema, anemia aplásica, diferentes infecciones bacterianas, carcinoma de células basales, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro vascular, eritema multiforme, hepatitis B reactivación, leucemia, leucopenia, síndrome similar a lupus.

#### Interacciones:

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 únicamente (S.C.)

#### Dosificación y Grupo etario:

Dosificación: Adultos: Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis anquilosante: La dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. El metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab. En artritis reumatoide, en ausencia de tratamiento concomitante con MTX, se puede aumentar la frecuencia de la dosificación a 40 mg una vez a la semana. Enfermedad de Crohn: El régimen de dosificación se inicia con 160 mg en el día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Posteriormente, otras dos semanas más tarde (día 29) se inicia una dosis de mantenimiento de 40 mg en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores durante el tratamiento con Adalimumab. En algunos casos, si se detecta disminución de la respuesta clínica, se puede incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg una vez a la semana. Colitis Ulcerativa: La dosificación inicial en colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg administrados en la semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2. Después del tratamiento inicial la dosis recomendada es de 40 mg subcutáneos en semanas alternas. En algunos casos, si se detecta disminución de la respuesta clínica, se puede incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg una vez a la semana. La respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento; Adalimumab debe continuarse solamente en aquellos pacientes que han

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentado adecuada respuesta durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Psoriasis en Placas: se recomienda iniciar con una dosis de 80 mg seguidos por 40 mg en semanas alternas, iniciando una semana después de la dosis inicial. Pediatría: Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular: La dosis recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab: Pacientes pediátricos (4 a 17 años) con peso de 15 a <30 Kg administrar 20 mg en semanas alternas; pacientes con 30 o más Kg de peso, administrar 40 mg en semanas alternas. En la Unión Europea la dosis recomendada en artritis idiopática juvenil poliarticulares la siguiente: niños de 4 a 12 años administrar 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 40 mg administrados en semanas alternas, por inyección subcutánea. Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular. Para adolescentes de 13 a 17 años, se administra una dosis de 40 mg en semanas alternas independientemente del área de superficie corporal. Es de esperarse una respuesta clínica adecuada tras 12 semanas de tratamiento; debe reconsiderarse cuidadosamente el tratamiento en un paciente que no responda adecuadamente en este tiempo. Enfermedad de Crohn en pediatría: Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de acuerdo con el siguiente esquema: Enfermedad de Crohn severamente activa, 20 mg en semanas alternas; Enfermedad de Crohn moderadamente activa, 10 mg en semanas alternas. Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de acuerdo con el siguiente esquema: Enfermedad de Crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas. Enfermedad de Crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas. Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada. Adalimumab no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con Enfermedad de Crohn.

Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 4 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019002211 emitido mediante Acta No. 19 de 2018, numeral 3.2.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191091153
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191091153

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado 20191125867 del 04/07/2019.**

### 3.2.4 ZUMAB

Expediente : 20132084

Radicado : 2017117142 / 20181009404 / 20191118995

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 21/06/2019  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

- Cada vial contiene 150mg de trastuzumab
- Cada vial contiene 440mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para infusión

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de mama:

Cáncer de Mama Metastásico (CMM): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma de Mama Metastásico con sobreexpresión de HER2 10:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica10.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica10.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten Carcinoma de Mama Metastásico con positividad de receptores hormonales10.

Cáncer de Mama Precoz (CMP):

TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo10:

- Después de cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede) 10.
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel10.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino10.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de TRASTUZUMAB adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro10.

Tratamiento del Carcinoma gástrico avanzado:

TRASTUZUMAB en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica10.

Contraindicaciones:

- Trastuzumab está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Trastuzumab o a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes10.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno<sup>17</sup>.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos<sup>10</sup>.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Tras la administración de la formulación I.V. de Trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) <sup>10</sup>.

- La premedicación puede contribuir a reducir las RRI. RRI graves descritas tras la administración I.V. de Trastuzumab han sido: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. La interrupción de la infusión I.V. Puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión<sup>10</sup>.

- Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves<sup>10</sup>.

- En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente<sup>10</sup>.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Trastuzumab<sup>10</sup>.

- Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo<sup>10</sup>.

- Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia<sup>10</sup>.

- Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes<sup>10</sup>.

Disfunción cardíaca - Consideraciones Generales:

- Los pacientes tratados con Trastuzumab pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos episodios se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada<sup>10</sup>.

- El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, edad elevada) exige precaución especial. Dado que su semivida es de 28-38 días, el Trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 27 semanas tras la retirada de Trastuzumab<sup>10</sup>.
- Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Trastuzumab también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta 27 semanas después de retirado Trastuzumab<sup>10</sup>.
- Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes candidatos al tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiografía (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Trastuzumab<sup>10</sup>.
- Si la FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Trastuzumab y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Trastuzumab, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos<sup>10</sup>.
- La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trastuzumab<sup>10</sup>.
- No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trastuzumab, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la Insuficiencia Cardíaca (IC). La retirada de Trastuzumab debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos<sup>10</sup>.
- En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento con Trastuzumab sin nuevos efectos cardíacos<sup>10</sup>.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Carcinoma de Mama Metastásico (CMM):

- Trastuzumab y antraciclina no deben administrarse concomitantemente a pacientes con Carcinoma de Mama Metastásico<sup>10</sup>.

#### Carcinoma de Mama Precoz (CMP):

- En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab<sup>10</sup>.
- Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclina permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trastuzumab o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEV1<sup>10</sup>.
- Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (apto los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos<sup>10</sup>.

#### Tratamiento adyuvante:

- Trastuzumab y antraciclina no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante<sup>10</sup>.
- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab se administró tras quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclina<sup>10</sup>.
- La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses<sup>10</sup>.
- Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron <sup>10</sup>:
  - Edad avanzada (>50 años) <sup>10</sup>.
  - Cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%)<sup>10</sup>.
  - Cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel<sup>10</sup>.
- Tratamiento con Trastuzumab y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos<sup>10</sup>.
- En pacientes tratados con Trastuzumab después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclina antes de comenzar la administración de Trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) alto<sup>10</sup>.

#### Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trastuzumab y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia<sup>10</sup>.
- La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (epirubicina) <sup>10</sup>.
- Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años<sup>10</sup>.

#### Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos más comunes para el medicamento de referencia están relacionados con reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, escalofríos, los cuales ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes durante la infusión inicial<sup>2,17</sup>. Otras reacciones relacionadas con el uso de Trastuzumab incluyen náuseas, vómito, dolor en el sitio del tumor, dolor de cabeza, mareo, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia, estas reacciones suelen ser leves o moderadas y rara vez requieren la interrupción del tratamiento<sup>2,17</sup>. Se puede utilizar acetaminofén, difenilhidramina, y meperidina, con o sin reducción de la tasa de infusión del Trastuzumab<sup>2,17</sup>. En caso de presentarse síntomas relacionados con la infusión, las dosis posteriores deben administrarse más lentamente durante 90 minutos. La infusión durante 30 minutos es apropiada si los síntomas disminuyen<sup>2,17</sup>.

El evento adverso agudo más frecuente es la reacción de hipersensibilidad durante la infusión<sup>2,17</sup>. La aparición de disfunción cardíaca puede ser una preocupación importante en la minoría de pacientes y la suspensión definitiva del Trastuzumab después de cardiotoxicidad podría favorecer la recurrencia o progresión de la enfermedad<sup>2,17</sup>. En general la terapia con Trastuzumab es bien tolerada<sup>2,17</sup>.

Reliance Life Sciences Pvt realizó estudio clínico con el Trastuzumab y lo comparó con el de referencia, se incluyeron en el análisis de seguridad del estudio un total de 104 sujetos; 82 para el brazo del Trastuzumab de Reliance y 22 en el brazo del Trastuzumab de referencia. Hubo 55 sujetos en el brazo del Trastuzumab de Reliance (67,07%) y 13 (59,09%) sujetos en el brazo de referencia con al menos un Evento Adverso Emergente (TEAE) durante el tratamiento en el estudio. En el brazo de Trastuzumab de Reliance 20 sujetos (24,39%) y en el brazo Reference 8 sujetos (36,36%) presentaron al menos un TEAE relacionado con la medicación del estudio. El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon, se encontró que no era significativa la diferencia a nivel estadístico ( $p > 0,05$ ) <sup>16</sup>.

Según el Sistema de Clasificación por Órgano (SOC) en el brazo de Trastuzumab de Reliance, el Evento Adverso (TEAE) que más comúnmente se informó (incidencia  $\geq 5\%$ ) se relacionaron con trastornos generales y condiciones de administración [25 (30,49%)], seguido de trastornos del sistema nervioso [22 (26,83%)], trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [17 (20,73%)], trastornos de la sangre y del sistema linfático [15 (18,29%)] y trastornos gastrointestinales [14 (17,07%)]. De igual manera en el brazo de medicamento de referencia, los TEAE más comúnmente notificados (incidencia  $\geq 5\%$ ) se relacionaron con trastornos generales y con condiciones del sitio de administración [9 (40,91%)] seguidos de trastornos del sistema nervioso [4 (18,18%)], Trastornos gastrointestinales [4 (18,18%)] e infecciones e infestaciones [4 (18,18%)] y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [3 (13,64%)] <sup>16</sup>.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En este estudio, se reportaron 16 eventos adversos graves (SAE). De los cuales 8 sujetos (9,76%) en el brazo Trastuzumab de Reliance y 5 sujetos (22,73%) en el brazo del medicamento de Referencia. La incidencia de SAEs fue más en Brazo del medicamento de referencia que en el brazo de Trastuzumab de Reliance. Se informó un total de 5 muertes en el estudio, es decir 3 (3,66%) en el brazo del Trastuzumab de Reliance y 2 (9,09%) en el brazo del medicamento de referencia. Tres (3) sujetos (3,66%) del brazo Trastuzumab de Reliance y uno (4,55%) del brazo del medicamento de Referencia descontinuaron el estudio debido a un evento adverso 16.

Las reacciones relacionadas con la infusión y los eventos adversos relacionados con trastornos cardiovasculares se monitorizaron durante el estudio. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante el estudio. El perfil de eventos adversos en los dos brazos estaba en línea con el conocido perfil de fármaco de referencia (innovador). El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que no era significativa ( $p > 0,05$ ).

En este estudio, la evaluación de la inmunogenicidad se realizó mediante la técnica ELISA. La evaluación del anticuerpo anti-fármaco (ADA) se realizó utilizando el kit ELISA de Krishgen biosystems. El método emplea la técnica de inmunoensayo cualitativo enzima en sandwich. Se analizó un total de 53 sujetos que recibieron Trastuzumab de Reliance (44 muestras) y el producto de referencia (innovador) (8 muestras) para el título de anticuerpos. Durante el análisis, no se encontraron muestras positivas para Trastuzumab de Reliance ni anticuerpos de referencia de unión a fármacos. En este estudio, no se notificaron nuevas observaciones clínicas importantes, mediadas inmunológicamente, relacionadas con la seguridad o la eficacia 16.

Resumen de Eventos Adversos por Tratamiento Trastuzumab de Reliance [población de seguridad (N = 82)]				
Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E
Sujetos con al menos un evento adverso		56	68.29%	196
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		15	18.29%	24
	Anemia	7	8.54%	9
	Eosinofilia	1	1.22%	1
	Leucopenia	2	2.44%	5
	Neutropenia	6	7.32%	9
	Trombocitopenia	0	0.00%	0
Trastornos cardiacos		0	0.00%	0
	Disfunción ventricular izquierda	0	0.00%	0
Trastornos oculares		1	1.22%	1
	Diplopia	1	1.22%	1
Desórdenes gastrointestinales		14	17.07%	20
	Distensión abdominal	0	0.00%	0
	Dolor abdominal	2	2.44%	5
	Dolor abdominal superior	0	0.00%	0
	Ascitis	1	1.22%	1
	Estreñimiento	1	1.22%	1
	Diarrea	5	6.10%	5
	gastritis	2	2.44%	2
	Enfermedad de reflujo	2	2.44%	3
Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E
gastroesofágico				
	Ulceración de la boca	0	0.00%	0
	Náusea	2	2.44%	2
	Dolor de muelas	1	1.22%	1
	Vómito	0	0.00%	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		25	30.49%	29
	Astenia	6	7.32%	6
	Dolor en el pecho	3	3.66%	3
	escalofríos	1	1.22%	1
	Muerte	3	3.66%	3
	Edema facial	1	1.22%	1
	Fatiga	1	1.22%	1
	Inflamación mucosa	0	0.00%	0
	Edema periférico	2	2.44%	2
	Dolor	4	4.88%	4
	Pirexia	8	9.76%	8
	Úlcera	0	0.00%	0
Trastornos hepato biliares		1	1.22%	1
	Hepatitis	1	1.22%	1
Infecciones e infestaciones		12	14.63%	14

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Termino preferido	Trastornos de Releace		
		n	(%)	E
	Celulitis	0	0.00%	0
	Epiglottitis	1	1.22%	1
	Gastroenteritis	0	0.00%	0
	Herpes zoster	2	2.44%	2
	Absceso hepático	1	1.22%	1
Infecciones del tracto respiratorio inferior		n		
	Nasofaringitis	2	2.44%	2
	Neumonía	0	0.00%	0
	Choque séptico	0	0.00%	0
	Infección de las vías respiratorias superiores	2	2.44%	2
	Infección de las vías urinarias	3	3.66%	3
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		2	2.44%	2
	Fractura	1	1.22%	1
	Hemorragia subdural	1	1.22%	1
Investigaciones		3	3.66%	4
	Calcio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
Creatinina sanguínea aumentada		0	0.00%	0
	Aumento de glucosa en la sangre	1	1.22%	1
	Potasio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
	Aumento de la urea sanguínea	0	0.00%	0
	Se ha reducido el peso	1	1.22%	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		1	1.22%	1
	Disminución del apetito	0	0.00%	0
	Hipocalcemia	1	1.22%	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		17	20.73%	24
	Dolor de espalda	5	6.10%	5
	Espasmos musculares	4	4.88%	5
	Dolor torácico musculoesquelético	1	1.22%	1
	Dolor musculoesquelético	1	1.22%	1
	Mialgia	3	3.66%	3

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Referencia		
		n	(%)	E
	Dolor en el cuello	1	1.22%	1
	Dolor en las extremidades	7	8.54%	8
	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	1	1.22%	1
	Progresión de la neoplasia maligna	1	1.22%	1
	Síndrome paraneoplásico	0	0.00%	0
	Trastornos del sistema nervioso	22	26.83%	41
	Sensación de ardor	1	1.22%	1
	Dolor de cabeza	1	1.22%	1
	Hipoestesia	6	7.32%	6
	Neuralgia	3	3.66%	3
	Neuropatía periférica	14	17.07%	25
	Neuralgia occipital	1	1.22%	1
	Parestesia	2	2.44%	2
	Neuropatía sensorial periférica	2	2.44%	2
	Desórdenes psiquiátricos	4	4.88%	5
	Ansiedad	2	2.44%	2
	Insomnio	2	2.44%	3
	Trastornos renales y urinarios	0	0.00%	0
	hematuria	0	0.00%	0
	Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	2	2.44%	2
	Dolor en el seno	1	1.22%	1
	Inflamación de los senos	1	1.22%	1
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	10	12.20%	12
	broncoespasmo	2	2.44%	2
	tos	5	6.10%	5
	Díscnea	3	3.66%	3
	Tos productiva	1	1.22%	1
	Embolia pulmonar	1	1.22%	1
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9	10.98%	12
	Alopecia	8	9.76%	10
	Eczema	1	1.22%	1

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Referencia		
		n	(%)	E
	Descoloración de la piel	1	1.22%	1
	Trastornos vasculares	3	3.66%	3
	Hipertensión	2	2.44%	2
	Tromboflebitis	1	1.22%	1

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Referencia		
		n	(%)	E
N: Número de sujetos en la población; n: número de sujetos; E: número de eventos. Los porcentajes se calcularon usando el número de sujetos en la población de seguridad para cada tratamiento como denominador (% = n / N * 100)				

Interacciones:

Agentes antineoplásicos (por ejemplo, antraciclinas [p. Ej., Doxorubicina])

Se ha informado en la bibliografía sobre el riesgo de disfunción cardíaca sintomática aumenta en pacientes que recibieron Trastuzumab (medicamento de referencia) en combinación con agentes quimioterapéuticos.

La incidencia y la gravedad pueden ser mayores cuando Trastuzumab se utiliza con antraciclinas que contienen regímenes de quimioterapia. Para los pacientes que se encuentran en tratamiento con Trastuzumab se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Paclitaxel

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado que el paclitaxel puede elevar los niveles de fármaco de referencia. Se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Condición de venta: Venta con fórmula médica-Usos Institucionales

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018023209 con el fin de reconsiderar la decisión descrita en dicha resolución para el producto ZUMAB® con composición: "Cada vial contiene 150mg de trastuzumab y cada vial contiene 400mg de trastuzumab", por las razones descritas por el interesado.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado debe allegar resumen de acuerdo a la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico Código: ASS-RSA-GU063 Versión: 00 y el Formato de presentación de evaluación farmacológica para medicamentos biológicos – SEMNNIMB Código: ASS-RSA-FM110 Versión: 01, para seguir con el estudio del trámite.

### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.4.1. Medicamentos de síntesis

##### 3.4.1.1 GENVOYA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20111795  
Radicado : 20191136369  
Fecha : 18/07/2019  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Elvitegravir; 288.5mg de Cobicistat en dióxido de silicio equivalentes a 150mg de Cobicistat; 200mg de Emtricitabina; 11,2mg de Tenofovir alafenamida fumarato equivalentes a 10mg de Tenofovir alafenamida.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Genvoya está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 18 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la Inmunodeficiencia humana tipo 1 (vih 1) sin ninguna mutación conocida asociada con resistencia a los inhibidores de la integrasa, emtricitabina o tenofovir.

Contraindicaciones:

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

La administración concomitante con los siguientes medicamentos, debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves o potencialmente mortales o pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a genvoya:

Antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina

Antiarrítmicos: amiodarona, quinidina

Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína

Antimicobacterianos: rifampicina

Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida  
Medicamentos a base de plantas: hierba de san juan (*hypericum perforatum*)  
Inhibidores de la hmg co a reductasa: lovastatina, simvastatina.  
Neurólépticos: pimozida.  
Inhibidores de la pde 5: sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.  
Sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam.

**Precauciones y advertencias:**

Pacientes coinfectados por el vih y el virus de hepatitis b o c  
Enfermedad hepática  
Alteración del peso corporal y parámetros metabólicos  
Disfunción mitocondrial  
Síndrome de reconstitución inmune  
Infecciones oportunistas  
Osteonecrosis  
Nefrotoxicidad  
Administración concomitante de otros medicamentos  
Excipientes

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías de tratamiento nacionales, para prevenir la transmisión.

Pacientes coinfectados por el vih y el virus de hepatitis b o c

Los pacientes con hepatitis b o c crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de genvoya en pacientes coinfectados por el vih-1 y el virus de la hepatitis c (vhc). Tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis b (vhb), pero su eficacia clínica contra este virus se está investigando y no está aún plenamente establecida.

La interrupción del tratamiento con genvoya en pacientes coinfectados por vih y vhb puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por vih y vhb que interrumpen el tratamiento con Genvoya hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el vhb.

**Enfermedad hepática**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de genvoya en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (tarc) y deben ser vigilados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Alteración del peso corporal y parámetros metabólicos: durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para vigilar las concentraciones de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento del vih. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial se ha demostrado in vitro e in vivo que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en niños vih negativo expuestos in útero y/o postparto a análogos de nucleósidos. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactacidemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes.

Cualquier niño expuesto in útero a análogos de nucleósidos o nucleótidos, incluso los niños vih negativo, se deben someter a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del vih.

#### Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por vih tratados con tarc, incluyendo emtricitabina, se han notificado casos de síndrome de reconstitución inmune. Cuando se instaura una tarc en pacientes infectados por vih con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la tarc. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por pneumocystis jirovecii. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de graves) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban genvoya o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el vih y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al vih.

#### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por vih y/o exposición prolongada a la tarc, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe recomendar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

#### Administración concomitante de otros medicamentos

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos medicamentos no se deben administrar de forma concomitante con genvoya.

Otros medicamentos antirretrovirales

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales.

Requisitos de anticoncepción

Las pacientes en edad fértil deben o bien utilizar un anticonceptivo hormonal que contenga al menos 30 µg de etinilestradiol y que contenga norgestimato como progestágeno, o bien usar un método de anticoncepción alternativo fiable. No se conoce el efecto de la administración concomitante de genvoya con anticonceptivos orales que contienen progestágenos distintos de norgestimato y, por lo tanto, se debe evitar.

Excipientes: este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa, no debentomar este medicamento.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CO-JUN19-EU-JUN19
- Información para prescribir Versión CO-JUN19-EU-JUN19

Nuevas indicaciones:

Genvoya está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin ninguna mutación conocida asociada con resistencia a los inhibidores de la integrasa, emtricitabina o tenofovir:

- En adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con un peso corporal de al menos 35 kg.

En niños a partir de 6 años de edad con un peso corporal de al menos 25 kg, para los que no son adecuados otros tratamientos alternativos debido a toxicidades

Nueva dosificación / grupo etario

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología:

Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con un peso de al menos 25 kg.

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

Vía de Administración: Oral.

Si el paciente omite una dosis de Genvoya en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Genvoya lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Genvoya por más de 18 horas,

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Genvoya, debe tomar otra tableta.

Pacientes de edad avanzada:

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

Insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr)  $\geq$  30 ml/min. Genvoya se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.

No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado  $<$  15 ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general Genvoya se debe evitar, se puede utilizar en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En los días de hemodiálisis, Genvoya se debe administrar cuando esta haya finalizado.

Genvoya se debe evitar en pacientes con ClCr estimado  $\geq$  15 ml/min y  $<$  30 ml/min, o  $<$  15 ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Genvoya en estas poblaciones.

No se dispone de datos para hacer recomendaciones posológicas en niños menores de 12 años de edad con insuficiencia renal ni en menores de 18 años con nefropatía terminal.

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Genvoya en niños menores de 6 años de edad o con un peso corporal  $<$  25 kg. No se dispone de datos.

Embarazo:

El tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el embarazo produce una menor exposición a elvitegravir. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Genvoya durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Genvoya se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa.

Forma de administración:

Genvoya se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar ni machacar. Para pacientes que no pueden tragar la tableta entera, esta se puede dividir en dos mitades que se tomarán una después de la otra, asegurándose de tomar la dosis completa.

Nuevas contraindicaciones:

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

Está contraindicada la administración concomitante con medicamentos que son altamente dependientes de CYP3A para el aclaramiento y para los que concentraciones plasmáticas

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elevadas se asocian con reacciones adversas graves o potencialmente mortales. Por lo tanto, Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes:

- Antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina.
- Antiarrítmicos: amiodarona, quinidina.
- Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina.
- Fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida.
- Inhibidores de la HMG Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina.
- Neurolépticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona
- Inhibidores de la PDE-5: sildenafilo para el tratamiento de la Hipertensión arterial pulmonar
- Sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

Está contraindicada la administración concomitante con medicamentos que son inductores potentes de CYP3A debido a la potencial pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Genvoya. Por lo tanto, Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes:

- Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- Antimicobacterianos: rifampicina
- Medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La administración concomitante con dabigatrán etexilato, un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), está contraindicada.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Alteración del peso corporal y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*
- Síndrome de reconstitución inmune
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica
- Administración concomitante de otros medicamentos
- Población pediátrica
- Embarazo
- Excipientes

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías de tratamiento nacionales, para prevenir la transmisión.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Genvoya en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis.

En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Genvoya hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

#### Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

#### Alteración del peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban Genvoya o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

#### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe recomendar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

#### Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, Genvoya se debe evitar pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (CICr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En un estudio de Genvoya en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (CICr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.

#### Administración concomitante de otros medicamentos

Algunos medicamentos no se deben administrar de forma concomitante con Genvoya.

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales.

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB.

#### Requisitos de anticoncepción

Las pacientes en edad fértil deben o bien utilizar un anticonceptivo hormonal que contenga al menos 30 µg de etinilestradiol y que contenga drospirenona o norgestimato como progestágeno, o bien usar un método de anticoncepción alternativo fiable. Se debe evitar el uso de Genvoya con anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos. Se espera que las concentraciones plasmáticas de drospirenona aumenten tras la administración

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitante con Genvoya y se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia.

#### Población pediátrica

En un estudio clínico (GS-US-292-0106) en el cual se administró Genvoya a 23 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con una media de edad de 10 años (rango: 8 a 11 años), las medias de exposiciones de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir y tenofovir alafenamida fueron más altas (20 a 80 %) que las medias de exposiciones alcanzadas en adultos.

#### Embarazo

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce menores exposiciones a elvitegravir. Los niveles de cobicistat disminuyen y puede que no proporcione una potenciación suficiente. La reducción sustancial de la exposición a elvitegravir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Genvoya durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Genvoya se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa.

#### Excipientes

Genvoya contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Nuevas reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 2.396 pacientes recibieron Genvoya, y en la experiencia posterior a la comercialización. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos a lo largo de 144 semanas fueron náuseas (11 %), diarrea (7 %) y cefalea (6 %) (datos combinados de los estudios clínicos de fase 3 GS-US 292-0104 y GS-US-292-0111 en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento que recibieron Genvoya).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas<sup>3</sup>

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Anemia <sup>1</sup>
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Pesadillas
Poco frecuentes:	Depresión <sup>2</sup>
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Nauseas
Frecuentes:	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	Dispepsia

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción
Poco frecuentes:	Angioedema <sup>3,4</sup> , prurito, urticaria <sup>4</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Fatiga

1 Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de Genvoya, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

2 Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de Genvoya, pero fue identificada a partir de estudios clínicos para elvitegravir cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

3 Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen emtricitabina.

4 Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen tenofovir alafenmida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Parámetros metabólicos:

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Síndrome de reconstitución inmune:

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Cambios en la creatinina sérica:

Cobicistat aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de la creatinina sin afectar a la función glomerular renal. En los estudios clínicos con Genvoya, se produjeron aumentos de la creatinina sérica en la semana 2 del tratamiento y se mantuvieron estables a lo largo de 144 semanas. En los pacientes que nunca habían recibido tratamiento, se observó un cambio medio con respecto al valor basal de 0,04 ± 0,12 mg/dl (3,5 ± 10,6 µmol/l) después de 144 semanas de tratamiento. Los aumentos medios con respecto al valor basal en el grupo tratado con Genvoya fueron menores que los observados en el grupo tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxilato (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 (diferencia -0,04, p < 0,001).

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En estudios en pacientes que nunca habían recibido tratamiento se observaron aumentos con respecto al valor basal en ambos grupos de tratamiento para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con Genvoya que en el tratado con E/C/F/TDF en la semana 144 (p < 0,001).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol LDL directo y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con Genvoya y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

#### Población pediátrica:

La seguridad de Genvoya se evaluó a lo largo de 48 semanas en pacientes infectados por el VIH-1 adolescentes de 12 a < 18 años de edad con un peso corporal  $\geq 35$  kg, que nunca habían recibido tratamiento (GS-US-292-0106,  $n = 50$ ) o virológicamente suprimidos (GS-US-292-1515,  $n = 50$ ), y en niños virológicamente suprimidos de 8 a < 12 años de edad con un peso corporal > 25 kg (GS-US-292-0106,  $n = 23$ ). El perfil de seguridad en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con Genvoya fue similar al de los adultos.

#### Otras poblaciones especiales:

##### Pacientes con insuficiencia renal:

La seguridad de Genvoya en 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento ( $n = 6$ ), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos ( $n = 242$ ), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [ $eTFG_{CG}$ ]: 30-69 ml/min) fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112). El perfil de seguridad de Genvoya en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de Genvoya se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US 292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal ( $eTFG_{CG} < 15$  ml/min) en hemodiálisis crónica. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con Genvoya.

##### Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB:

La seguridad de Genvoya fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de otra pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) en 69 de 72 pacientes) a Genvoya. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de Genvoya en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

##### Sobredosis:

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de Genvoya consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales así como la observación del estado clínico del paciente.

Dado que elvitegravir y cobicistat se unen en gran medida a proteínas plasmáticas, es improbable que se eliminen de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30 % de la dosis de emtricitabina en un periodo de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Nuevas interacciones:

##### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales (incluidos los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos [ITINN]). Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por VHB.

##### Elvitegravir:

Elvitegravir se metaboliza principalmente por CYP3A, por lo que los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden alterar la exposición a elvitegravir. La administración concomitante de Genvoya con medicamentos inductores de CYP3A puede llevar a concentraciones plasmáticas disminuidas de elvitegravir y un efecto terapéutico reducido de Genvoya. Elvitegravir puede tener potencial para inducir CYP2C9 o enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) inducibles; como tal, puede reducir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estas enzimas.

##### Cobicistat:

Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo de CYP3A y también es un sustrato de CYP3A. Cobicistat es también un inhibidor débil de CYP2D6 y se metaboliza, en menor grado, a través de CYP2D6. Los medicamentos que inhiben CYP3A pueden reducir el aclaramiento de cobicistat, dando lugar a concentraciones plasmáticas aumentadas de cobicistat.

Los medicamentos que son altamente dependientes del metabolismo de CYP3A y tienen un elevado metabolismo de primer paso son los más susceptibles a aumentos grandes en la exposición cuando se administran de forma concomitante con cobicistat.

Cobicistat es un inhibidor de los siguientes transportadores: P-gp, proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3. La administración concomitante con medicamentos que son sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 puede llevar a concentraciones plasmáticas aumentadas de estos productos.

##### Emtricitabina:

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

##### Tenofovir alafenamida:

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y BCRP. Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Sin embargo, cuando se administra de forma concomitante con cobicistat en Genvoya, se alcanza prácticamente la inhibición máxima de la P-gp por cobicistat, dando lugar a una mayor disponibilidad de tenofovir alafenamida con unas exposiciones resultantes comparables a las de 25 mg de tenofovir alafenamida administrado solo. De este modo, no se prevé que las exposiciones a tenofovir alafenamida tras la

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de Genvoya aumenten más cuando se utiliza en combinación con otro inhibidor de la P-gp y/o la BCRP (p. ej., ketoconazol). A partir de los datos procedentes de un estudio in vitro, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir in vivo. Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre tenofovir alafenamida y otros medicamentos es bajo. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP in vitro. Los inhibidores de OATP y BCRP incluyen la ciclosporina.

**Uso concomitante contraindicado:**

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que se asocia con la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves o potencialmente mortales como vasoespasmo periférico o isquemia (p. ej., dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina), o miopatía, incluida rhabdomiólisis (p. ej., simvastatina, lovastatina), o sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria (p. ej., midazolam administrado por vía oral o triazolam). Está contraindicada la administración concomitante de Genvoya con otros medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A como la amiodarona, quinidina, cisaprida, pimozida, lurasidona, alfuzosina y sildenafil para la hipertensión arterial pulmonar.

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos inductores de CYP3A como hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína puede causar una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.

**Otras interacciones:**

Cobicistat y tenofovir alafenamida no son inhibidores de UGT1A1 humana in vivo. No se sabe si cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT.

Las interacciones entre los componentes de Genvoya y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con Genvoya o con los componentes de Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con Genvoya.

Tabla 1: Interacciones entre los componentes individuales de Genvoya y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>máx</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antifúngicos</b>		
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C <sub>min</sub> : ↑ 67 % C <sub>max</sub> : ↔	Cuando se administre con Genvoya, la dosis diaria máxima de ketoconazol no debe superar los 200 mg por día. Es preciso

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



día) <sup>2</sup>	Las concentraciones de ketoconazol y/o cobicistat pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante.
Itraconazol <sup>3</sup> Voriconazol <sup>3</sup> Posaconazol <sup>3</sup> Fluconazol	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de itraconazol, fluconazol y posaconazol pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p> <p>Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	<p>Se debe realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Genvoya. Cuando se administre con Genvoya, la dosis diaria máxima de itraconazol no debe superar los 200 mg por día.</p> <p>Se recomienda realizar una evaluación de la relación riesgo/beneficio para justificar el uso de voriconazol con Genvoya.</p>
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina (150 mg en días alternos)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>La administración concomitante de rifabutina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p> <p>Rifabutina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑ 525% C<sub>min</sub>: ↑ 394% C<sub>máx</sub>: ↑ 384%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C<sub>min</sub>: ↓ 67% C<sub>máx</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 66% C<sub>máx</sub>: ↔</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de Genvoya con rifabutina.</p> <p>Si la combinación es necesaria, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo, lunes-miércoles-viernes).</p> <p>Es preciso incrementar la monitorización de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y uveítis, debido al aumento previsto de la exposición a desacetil-rifabutina. No se ha estudiado una reducción ulterior de la dosis de rifabutina. Se debe tener en cuenta que es posible que una dosis de 150 mg dos veces por semana no proporcione una exposición óptima a rifabutina, con el consiguiente riesgo de resistencia a rifamicina y fracaso del tratamiento.</p>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Medicamentos contra el virus de la hepatitis C</b>		
Telaprevir (750 mg tres veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día) <sup>4</sup>	<p>Telaprevir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 232% C<sub>max</sub>: ↔</p>	La administración concomitante con telaprevir tiene el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida por lo que no se recomienda la administración concomitante de Genvoya y telaprevir.
Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/ Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) <sup>5</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 79 % C<sub>min</sub>: ↑ 93 % C<sub>max</sub>: ↑ 65 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 47 % C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↑ 28 %</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-566500: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48 % C<sub>min</sub>: ↑ 66 % C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46 % C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 53 % C<sub>min</sub>: ↑ 225 % C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida:</p>	No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir/sofosbuvir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	<p>AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/ Velpatasvir (100 mg una vez al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)<sup>5</sup></p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 58% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C<sub>min</sub>: ↑ 60% C<sub>max</sub>: ↑ 30%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 103% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↓20%</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)<sup>7</sup>/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)/ Emtricitabina (200 mg una vez al día)/ Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)<sup>5</sup></p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↑ 27%</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 46% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir:</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.</p>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	<p>AUC: ↑ 171% C<sub>min</sub>: ↑ 350% C<sub>max</sub>: ↑ 92%</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 32% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↑ 50% C<sub>min</sub>: ↑ 250% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: N/A C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p>	
Boceprevir	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya	La administración concomitante con boceprevir tiene el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Genvoya con boceprevir
<b>Antibióticos macrólidos</b>		
Claritromicina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de claritromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	<p>La dosificación de claritromicina se debe basar en el CICr del paciente, teniendo en cuenta el efecto de cobicistat sobre el CICr y la creatinina sérica.</p> <p>Pacientes con CICr igual o superior a 60 ml/min: No es necesario ajustar la dosis de claritromicina.</p> <p>Pacientes con CICr entre 30 ml/min y 60 ml/min: Se debe reducir la dosis de claritromicina en un 50 %.</p>
Telitromicina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de telitromicina y/o cobicistat</p>	Se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante de Genvoya.





	pueden resultar alteradas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	
<b>ANTICONVULSIVOS</b>		
Carbamazepina (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>La administración concomitante de carbamazepina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat.</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 69 % C<sub>min</sub>: ↓ 97 % C<sub>max</sub>: ↓ 45 %</p> <p>Cobicistat: AUC: ↓ 84 % C<sub>min</sub>: ↓ 90 % C<sub>max</sub>: ↓ 72 %</p> <p>Carbamazepina: AUC: ↑ 43 % C<sub>min</sub>: ↑ 51 % C<sub>max</sub>: ↑ 40 %</p> <p>Carbamazepina-10,11-epóxido: AUC: ↓ 35 % C<sub>min</sub>: ↓ 41 % C<sub>max</sub>: ↓ 27 %</p>	La carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de elvitegravir y cobicistat, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. La administración concomitante de Genvoya con carbamazepina está contraindicada.
<b>GLUCOCORTICOIDES</b>		
<b>Todos los corticosteroides excepto los de uso cutáneo</b>		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluidos betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya, dando como resultado una reducción de las concentraciones séricas de cortisol.</p>	<p>El uso concomitante de Genvoya y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A (p. ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.</p> <p>No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para</p>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona para uso intranasal o por inhalación, particularmente para un uso a largo plazo.
<b>ANTIÁCIDOS</b>		
Suspensión antiácida que contiene magnesio/aluminio (20 ml dosis única)/Elvitegravir (50 mg dosis única)/Ritonavir (100 mg dosis única)	Elvitegravir (suspensión antiácida tras $\pm$ 2 horas): AUC: $\leftrightarrow$ $C_{min}$ : $\leftrightarrow$ $C_{max}$ : $\leftrightarrow$  Elvitegravir (administración simultánea): AUC: $\downarrow$ 45 % $C_{min}$ : $\downarrow$ 41 % $C_{max}$ : $\downarrow$ 47 %	Las concentraciones plasmáticas de elvitegravir son más bajas con antiácidos debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico. Se recomienda un intervalo de separación de al menos 4 horas entre la administración de Genvoya y la de los antiácidos.  Para información sobre otros fármacos reductores del ácido (p. ej., antagonistas de los receptores $H_2$ e inhibidores de la bomba de protones).
<b>SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS</b>		
Suplementos multivitamínicos	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	Dado que cuando Genvoya se administra de forma concomitante con suplementos multivitamínicos no es posible excluir el efecto de formación de complejos catiónicos de elvitegravir, se recomienda separar por un intervalo de al menos 4 horas la administración de Genvoya y la de los suplementos multivitamínicos.
<b>ANTIDIABÉTICOS ORALES</b>		
Metformina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.  Cobicistat es un inhibidor reversible de MATE1 y las concentraciones de metformina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización del paciente y ajustar la dosis de metformina en los pacientes tratados con Genvoya.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona (80-120 mg)/Elvitegr	Metadona: AUC: $\leftrightarrow$	No es necesario ajustar la dosis de metadona.



<p>avir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)</p>	<p><math>C_{min}</math>: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Cobicistat:  AUC: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Elvitegravir:  AUC: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p>	
<p>Buprenorfina/Naloxona (16/4 a 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)</p>	<p>Buprenorfina:  AUC: ↑ 35 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 66 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 12 %</p> <p>Naloxona:  AUC: ↓ 28 %  <math>C_{max}</math>: ↓ 28 %</p> <p>Cobicistat:  AUC: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Elvitegravir:  AUC: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina/naloxona.</p>
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
<p>Drospirenona/Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg dosis única)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)</p>	<p>Interacción no estudiada con Genvoya.</p> <p><i>Se espera</i>  Drospirenona:  AUC: ↑</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas de drospirenona pueden aumentar cuando se administre de forma concomitante con medicamentos que contienen cobicistat. Se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia.</p> <p>Se debe actuar con precaución cuando se administre Genvoya de forma concomitante con un anticonceptivo hormonal. El anticonceptivo hormonal debe contener al menos 30 µg de etinilestradiol y contener drospirenona o norgestimato como progestágeno o las pacientes deben usar un método de anticoncepción alternativo fiable.</p>
<p>Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/ Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/ Emtricitabina/Tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día)<sup>6</sup></p>	<p>Norelgestromina:  AUC: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Norgestrel:  AUC: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Etinilestradiol:  AUC: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p>	
<p>Norgestimato (0,180/0,215 mg</p>	<p>Norgestimato:  AUC: ↑ 126 %</p>	

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una vez al día)/Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día) <sup>4</sup>	<p><math>C_{min}</math>: ↑ 167 % <math>C_{max}</math>: ↑ 108 %</p> <p>Etinilestradiol: AUC: ↓ 25 % <math>C_{min}</math>: ↓ 44 % <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p>	Se desconocen los efectos a largo plazo de los incrementos sustanciales en la exposición al progestágeno.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Digoxina (0,5 mg dosis única)/ Cobicistat (150 mg dosis múltiples)	<p>Digoxina: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 41 %</p>	Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina cuando ésta se combine con Genvoya.
Disopiramida Flecainida Lidocaína sistémica Mexiletina Propafenona	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de estos fármacos antiarrítmicos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Genvoya.
<b>ANTIHIPERTENSIVOS</b>		
Metoprolol Timolol	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de los betabloqueantes pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	Se recomienda realizar una monitorización clínica y puede ser necesario reducir la dosis cuando estos fármacos se administren de forma concomitante con Genvoya.
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de los bloqueantes de los canales del calcio pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	Se recomienda realizar una monitorización clínica de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con Genvoya.
<b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA</b>		
Bosentan	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante de Genvoya puede provocar un descenso</p>	Se pueden considerar antagonistas alternativos de los receptores de la endotelina.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	de los niveles de exposición a elvitegravir y/o cobicistat y la pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.	
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Dabigatrán	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante con Genvoya puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dabigatrán con efectos similares a los observados con otros inhibidores potentes de la P-gp.</p>	La administración concomitante de Genvoya con dabigatrán está contraindicada.
Apixabán Rivaroxabán Edoxabán	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante con Genvoya puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de los ACOD, que puede provocar un mayor riesgo de hemorragia.</p>	No se recomienda la administración concomitante de apixabán, rivaroxabán o edoxabán con Genvoya.
Warfarina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de warfarina se pueden ver afectadas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	Se recomienda monitorizar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante de Genvoya. La monitorización del INR se debe continuar durante las primeras semanas tras la suspensión del tratamiento con Genvoya.
<b>AGONISTA BETA INHALADO</b>		
Salmeterol	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de salmeterol, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.</p>	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol con Genvoya.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA</b>		

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rosuvastatina (10 mg dosis única)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rosuvastatina: AUC: ↑ 38 % C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 89 %	Las concentraciones de rosuvastatina aumentan transitoriamente cuando se administra con elvitegravir y cobicistat. No es necesario modificar las dosis cuando rosuvastatina se administra en combinación con Genvoya.
Atorvastatina (10 mg dosis única)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabine (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Atorvastatina: AUC: ↑160 % C <sub>min</sub> : NC C <sub>max</sub> : ↑ 132 %  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Las concentraciones de atorvastatina aumentan cuando se administra de forma concomitante con elvitegravir y cobicistat. Se debe comenzar con la menor dosis posible de atorvastatina, junto con una monitorización cuidadosa, cuando se administre de forma concomitante con Genvoya.
Pitavastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.  Las concentraciones de pitavastatina pueden aumentar al administrarse con elvitegravir y cobicistat.	Se debe actuar con precaución cuando se administre de forma concomitante Genvoya con pitavastatina.
Pravastatina Fluvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.  Se prevé que las concentraciones de estos inhibidores de la HMG Co-A reductasa aumenten transitoriamente cuando se administran con elvitegravir y cobicistat.	No es necesario modificar las dosis cuando se administran en combinación con Genvoya.
Lovastatina Simvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	La administración concomitante de Genvoya y lovastatina y simvastatina está contraindicada.
<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafilo	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.  Los inhibidores de la PDE-5 se metabolizan principalmente a través de CYP3A. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas	La administración concomitante de Genvoya y sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada.  Se debe actuar con precaución, incluyendo una consideración de reducir la dosis, cuando se administre de forma concomitante Genvoya con

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	<p>aumentadas de sildenafil y tadalafilo, que pueden provocar reacciones adversas asociadas a los inhibidores de la PDE-5.</p>	<p>tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.</p> <p>Para el tratamiento de la disfunción eréctil, cuando se administren de forma concomitante con Genvoya, se recomiendan dosis únicas no mayores de 25 mg en 48 horas para sildenafil, de 2,5 mg en 72 horas para vardenafilo, o de 10 mg en 72 horas para tadalafilo.</p>
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
<p>Sertralina (50 mg dosis única)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)<sup>5</sup></p>	<p>Elvitegravir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Sertralina: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Las concentraciones de sertralina no se ven afectadas por la administración concomitante de Genvoya. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren de forma concomitante.</p>
<p>Antidepresivos tricíclicos (ADT) Trazodona Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) Escitalopram</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de los fármacos antidepresivos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	<p>Se recomienda un cuidadoso ajuste progresivo de la dosis del antidepresivo y una monitorización de la respuesta al mismo.</p>
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
<p>Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de estos fármacos inmunosupresores pueden aumentar al administrarse con cobicistat.</p>	<p>Se recomienda realizar una monitorización terapéutica durante la administración concomitante con Genvoya.</p>
<b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>		
<p>Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Triazolam se metaboliza principalmente a través de CYP3A. La administración</p>	<p>La administración concomitante de Genvoya con triazolam está contraindicada. Con otros sedantes/hipnóticos, puede ser necesario reducir la dosis y se recomienda realizar una monitorización de las</p>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>Zolpidem</p>	<p>concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.</p> <p>Las concentraciones de otras benzodiazepinas, incluyendo diazepam, pueden aumentar al administrarse con Genvoya.</p> <p>Dadas las rutas de eliminación no mediadas por el CYP de lorazepam, no se prevén efectos sobre sus concentraciones plasmáticas cuando se administra de forma concomitante con Genvoya.</p>	<p>concentraciones.</p>
<p>Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única)/Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)</p> <p>Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única)/Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)</p>	<p>Midazolam: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Midazolam se metaboliza principalmente a través de CYP3A. Debido a la presencia de cobicistat, la administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.</p>	<p>La administración concomitante de Genvoya con midazolam administrado por vía oral está contraindicada.</p>
<p><b>ANTIGOTOSOS</b></p>		
<p>Colchicina</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento.</p>	<p>Puede ser necesario reducir las dosis de colchicina. Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con colchicina en pacientes con insuficiencia renal o hepática.</p>

N/A = no aplicable

NC = no calculado

ACOD = anticoagulante oral directo

1 Cuando se disponía de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.

2 Estos estudios se realizaron con elvitegravir potenciado con ritonavir.

3 Estos son medicamentos de la misma clase para los que se pudieron predecir interacciones similares.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- 4 Este estudio se realizó utilizando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.
- 5 Este estudio se realizó utilizando Genvoya.
- 6 Este estudio se realizó utilizando emtricitabina/tenofovir alafenamida.
- 7 Este estudio se realizó con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

#### Estudios realizados con otros medicamentos:

De acuerdo con los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Genvoya o con los componentes de Genvoya, no se han observado ni son de prever interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre los componentes de Genvoya y los siguientes medicamentos: entecavir, famciclovir, ribavirina, famotidina y omeprazol.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

El uso de Genvoya se debe acompañar del empleo de métodos anticonceptivos efectivos

#### Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados de Genvoya o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de Genvoya en mujeres embarazadas. No obstante, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de elvitegravir, cobicistat o emtricitabina, cuando se administran por separado, en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal de tenofovir alafenamida.

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce una menor exposición a elvitegravir. Los niveles de cobicistat disminuyen y puede que no proporcione una potenciación suficiente. La reducción sustancial de la exposición a elvitegravir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Genvoya durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Genvoya se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa.

#### Lactancia:

Se desconoce si elvitegravir, cobicistat o tenofovir alafenamida se excretan en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que elvitegravir, cobicistat y tenofovir se excretan en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por tanto, Genvoya no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no den el pecho sus hijos bajo ningún concepto.

#### Fertilidad:

No hay datos de fertilidad relativos al uso de Genvoya en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben saber que se ha notificado mareo durante el tratamiento con Genvoya.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión CO-JUN19-EU-JUN19**
- **Información para prescribir Versión CO-JUN19-EU-JUN19**

**Nuevas indicaciones:**

- **Genvoya está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) sin ninguna mutación conocida asociada con resistencia a los inhibidores de la integrasa, emtricitabina o tenofovir:**
- **En adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con un peso corporal de al menos 35 kg.**
- **En niños a partir de 6 años de edad con un peso corporal de al menos 25 kg, para los que no son adecuados otros tratamientos alternativos debido a toxicidades.**

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.**

**Posología:**

- **Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con un peso de al menos 25 kg.**
- **Una tableta que se debe tomar una vez al día con alimentos.**

**Vía de Administración: Oral.**

**Si el paciente omite una dosis de Genvoya en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Genvoya lo antes posible con alimentos y continuar la pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Genvoya por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.**

**Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Genvoya, debe tomar otra tableta.**

**Pacientes de edad avanzada:**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**Insuficiencia renal:**

**No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (CICr)  $\geq$  30 ml/min. Genvoya se debe suspender en los pacientes cuyo CICr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.**

**No se requiere un ajuste de la dosis de Genvoya en adultos con nefropatía terminal (CICr estimado  $<$  15 ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general Genvoya se debe evitar, se puede utilizar en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En los días de hemodiálisis, Genvoya se debe administrar cuando esta haya finalizado.**

**Genvoya se debe evitar en pacientes con CICr estimado  $\geq$  15 ml/min y  $<$  30 ml/min, o  $<$  15 ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Genvoya en estas poblaciones.**

**No se dispone de datos para hacer recomendaciones posológicas en niños menores de 12 años de edad con insuficiencia renal ni en menores de 18 años con nefropatía terminal.**

**Insuficiencia hepática:**

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

**Población pediátrica:**

**No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Genvoya en niños menores de 6 años de edad o con un peso corporal  $<$  25 kg. No se dispone de datos.**

**Embarazo:**

**El tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el embarazo produce una menor exposición a elvitegravir. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Genvoya durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Genvoya se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa.**

**Forma de administración:**

**Genvoya se debe tomar por vía oral, una vez al día con alimentos. La tableta recubierta no se debe masticar ni machacar. Para pacientes que no pueden tragar la tableta entera, esta se puede dividir en dos mitades que se tomarán una después de la otra, asegurándose de tomar la dosis completa.**

**Nuevas contraindicaciones:**

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Está contraindicada la administración concomitante con medicamentos que son altamente dependientes de CYP3A para el aclaramiento y para los que concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con reacciones adversas graves o potencialmente mortales. Por lo tanto, Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes:

- Antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1: alfuzosina.
- Antiarrítmicos: amiodarona, quinidina.
- Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina.
- Fármacos estimulantes de la motilidad gastrointestinal: cisaprida.
- Inhibidores de la HMG Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina.
- Neurolépticos/antipsicóticos: pimozida, lurasidona
- Inhibidores de la PDE-5: sildenafilo para el tratamiento de la Hipertensión arterial pulmonar
- Sedantes/hipnóticos: midazolam administrado por vía oral, triazolam

Está contraindicada la administración concomitante con medicamentos que son inductores potentes de CYP3A debido a la potencial pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a Genvoya. Por lo tanto, Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que incluyen, entre otros, los siguientes:

- Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- Antimicobacterianos: rifampicina
- Medicamentos a base de plantas: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La administración concomitante con dabigatrán etexilato, un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), está contraindicada.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad hepática
- Alteración del peso corporal y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*
- Síndrome de reconstitución inmune
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica
- Administración concomitante de otros medicamentos
- Población pediátrica
- Embarazo
- Excipientes

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las guías de tratamiento nacionales, para prevenir la transmisión.

**Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C**

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo contra el virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Genvoya en pacientes coinfectados por VIH y VHB se puede asociar con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis.

En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con Genvoya hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

#### Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Genvoya en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

#### Alteración del peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### **Infecciones oportunistas:**

Los pacientes que reciban Genvoya o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

#### **Osteonecrosis:**

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe recomendar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### **Nefrotoxicidad:**

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

#### **Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica**

En general, Genvoya se debe evitar pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (CICr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En un estudio de Genvoya en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (CICr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.

#### **Administración concomitante de otros medicamentos**

Algunos medicamentos no se deben administrar de forma concomitante con Genvoya.

**Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales.**

**Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por el VHB.**

#### **Requisitos de anticoncepción**

**Las pacientes en edad fértil deben o bien utilizar un anticonceptivo hormonal que contenga al menos 30 µg de etinilestradiol y que contenga drospirenona o**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



norgestimato como progestágeno, o bien usar un método de anticoncepción alternativo fiable. Se debe evitar el uso de Genvoya con anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos. Se espera que las concentraciones plasmáticas de drospirenona aumenten tras la administración concomitante con Genvoya y se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia.

#### Población pediátrica

En un estudio clínico (GS-US-292-0106) en el cual se administró Genvoya a 23 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con una media de edad de 10 años (rango: 8 a 11 años), las medias de exposiciones de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, tenofovir y tenofovir alafenamida fueron más altas (20 a 80 %) que las medias de exposiciones alcanzadas en adultos.

#### Embarazo

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce menores exposiciones a elvitegravir. Los niveles de cobicistat disminuyen y puede que no proporcione una potenciación suficiente. La reducción sustancial de la exposición a elvitegravir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Genvoya durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Genvoya se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa.

#### Excipientes

Genvoya contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Nuevas reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 2.396 pacientes recibieron Genvoya, y en la experiencia posterior a la comercialización. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos a lo largo de 144 semanas fueron náuseas (11 %), diarrea (7 %) y cefalea (6 %) (datos combinados de los estudios clínicos de fase 3 GS-US 292-0104 y GS-US-292-0111 en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento que recibieron Genvoya).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes	Anemia <sup>1</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Pesadillas
Poco frecuentes:	Depresión <sup>2</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Nauseas
Frecuentes:	Diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	Dispepsia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Erupción
Poco frecuentes:	Angioedema <sup>3,4</sup> , prurito, urticaria <sup>4</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes:	Fatiga

1 Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de Genvoya, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

2 Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de fase 3 de Genvoya, pero fue identificada a partir de estudios clínicos para elvitegravir cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

3 Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen emtricitabina.

4 Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen tenofovir alafenmida.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Parámetros metabólicos:

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

#### Síndrome de reconstitución inmune:

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

#### Cambios en la creatinina sérica:

Cobicistat aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de la creatinina sin afectar a la función glomerular renal. En los estudios clínicos con Genvoya, se produjeron aumentos de la creatinina sérica en la semana 2 del tratamiento y se mantuvieron estables a lo largo de 144 semanas. En los pacientes que nunca habían recibido tratamiento, se observó un cambio medio con respecto al valor basal de  $0,04 \pm 0,12$  mg/dl ( $3,5 \pm 10,6$   $\mu$ mol/l) después de 144 semanas de tratamiento. Los aumentos medios con respecto al valor basal en el grupo tratado con Genvoya fueron menores que los observados en el grupo tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 (diferencia -0,04,  $p < 0,001$ ).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





### **Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos**

En estudios en pacientes que nunca habían recibido tratamiento se observaron aumentos con respecto al valor basal en ambos grupos de tratamiento para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con Genvoya que en el tratado con E/C/F/TDF en la semana 144 ( $p < 0,001$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol LDL directo y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con Genvoya y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

### **Población pediátrica:**

La seguridad de Genvoya se evaluó a lo largo de 48 semanas en pacientes infectados por el VIH-1 adolescentes de 12 a < 18 años de edad con un peso corporal  $\geq 35$  kg, que nunca habían recibido tratamiento (GS-US-292-0106,  $n = 50$ ) o virológicamente suprimidos (GS-US-292-1515,  $n = 50$ ), y en niños virológicamente suprimidos de 8 a < 12 años de edad con un peso corporal  $> 25$  kg (GS-US-292-0106,  $n = 23$ ). El perfil de seguridad en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con Genvoya fue similar al de los adultos.

### **Otras poblaciones especiales:**

#### **Pacientes con insuficiencia renal:**

La seguridad de Genvoya en 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento ( $n = 6$ ), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos ( $n = 242$ ), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFG<sub>CG</sub>]: 30-69 ml/min) fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112). El perfil de seguridad de Genvoya en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de Genvoya se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US 292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFG<sub>CG</sub> < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con Genvoya.

#### **Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB:**

La seguridad de Genvoya fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de otra pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) en 69 de 72 pacientes) a Genvoya. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de Genvoya en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

#### **Sobredosis:**

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de Genvoya consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales así como la observación del estado clínico del paciente.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado que elvitegravir y cobicistat se unen en gran medida a proteínas plasmáticas, es improbable que se eliminen de forma significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30 % de la dosis de emtricitabina en un periodo de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

#### Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, no se facilita información sobre interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales (incluidos los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos [ITINN]). Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato), lamivudina o adefovir dipivoxil utilizados para el tratamiento de la infección por VHB.

#### Elvitegravir:

Elvitegravir se metaboliza principalmente por CYP3A, por lo que los medicamentos que inducen o inhiben CYP3A pueden alterar la exposición a elvitegravir. La administración concomitante de Genvoya con medicamentos inductores de CYP3A puede llevar a concentraciones plasmáticas disminuidas de elvitegravir y un efecto terapéutico reducido de Genvoya. Elvitegravir puede tener potencial para inducir CYP2C9 o enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) inducibles; como tal, puede reducir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estas enzimas.

#### Cobicistat:

Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo de CYP3A y también es un sustrato de CYP3A. Cobicistat es también un inhibidor débil de CYP2D6 y se metaboliza, en menor grado, a través de CYP2D6. Los medicamentos que inhiben CYP3A pueden reducir el aclaramiento de cobicistat, dando lugar a concentraciones plasmáticas aumentadas de cobicistat.

Los medicamentos que son altamente dependientes del metabolismo de CYP3A y tienen un elevado metabolismo de primer paso son los más susceptibles a aumentos grandes en la exposición cuando se administran de forma concomitante con cobicistat.

Cobicistat es un inhibidor de los siguientes transportadores: P-gp, proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3. La administración concomitante con medicamentos que son sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3 puede llevar a concentraciones plasmáticas aumentadas de estos productos.

#### Emtricitabina:

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

#### Tenofovir alafenamida:

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y BCRP. Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Sin embargo, cuando se administra de forma concomitante con cobicistat en Genvoya, se alcanza prácticamente la inhibición máxima de la P-gp por cobicistat, dando lugar a una mayor disponibilidad de tenofovir alafenamida con unas exposiciones resultantes comparables a las de 25 mg de tenofovir alafenamida administrado solo. De este modo, no se prevé que las exposiciones a tenofovir alafenamida tras la administración de Genvoya aumenten más cuando se utiliza en combinación con otro inhibidor de la P-gp y/o la BCRP (p. ej., ketoconazol). A partir de los datos procedentes de un estudio in vitro, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir in vivo. Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicos e in vitro han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre tenofovir alafenamida y otros medicamentos es bajo. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida no es un inhibidor ni un inductor de CYP3A in vivo. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP in vitro. Los inhibidores de OATP y BCRP incluyen la ciclosporina.

#### Uso concomitante contraindicado:

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que se asocia con la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves o potencialmente mortales como vasoespasmo periférico o isquemia (p. ej., dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina), o miopatía, incluida rabdomiólisis (p. ej., simvastatina, lovastatina), o sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria (p. ej., midazolam administrado por vía oral o triazolam). Está contraindicada la administración concomitante de Genvoya con otros medicamentos principalmente metabolizados por CYP3A como la amiodarona, quinidina, cisaprida, pimozida, lurasidona, alfuzosina y sildenafil para la hipertensión arterial pulmonar.

La administración concomitante de Genvoya con ciertos medicamentos inductores de CYP3A como hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína puede causar una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.

#### Otras interacciones:

Cobicistat y tenofovir alafenamida no son inhibidores de UGT1A1 humana in vivo. No se sabe si cobicistat, emtricitabina o tenofovir alafenamida son inhibidores de otras enzimas UGT.

Las interacciones entre los componentes de Genvoya y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con Genvoya o con los componentes de Genvoya (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con Genvoya.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Interacciones entre los componentes individuales de Genvoya y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, $C_{m\acute{a}x}$ , $C_{m\acute{i}n}$ <sup>1</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con Genvoya
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antifúngicos</b>		
Ketoconazol (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día) <sup>2</sup>	<p><b>Elvitegravir:</b> AUC: ↑ 48 % <math>C_{m\acute{i}n}</math>: ↑ 67 % <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↔</p> <p>Las concentraciones de ketoconazol y/o cobicistat pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	<p>Cuando se administre con Genvoya, la dosis diaria máxima de ketoconazol no debe superar los 200 mg por día. Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante.</p>
Itraconazol <sup>3</sup> Voriconazol <sup>3</sup> Posaconazol <sup>3</sup> Fluconazol	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de itraconazol, fluconazol y posaconazol pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p> <p>Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	<p>Se debe realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Genvoya. Cuando se administre con Genvoya, la dosis diaria máxima de itraconazol no debe superar los 200 mg por día.</p> <p>Se recomienda realizar una evaluación de la relación riesgo/beneficio para justificar el uso de voriconazol con Genvoya.</p>
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina (150 mg en días alternos)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>La administración concomitante de rifabutina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat y elvitegravir, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p> <p><b>Rifabutina:</b> AUC: ↔ <math>C_{m\acute{i}n}</math>: ↔ <math>C_{m\acute{a}x}</math>: ↔</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de Genvoya con rifabutina.</p> <p>Si la combinación es necesaria, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo, lunes-miércoles-viernes).</p> <p>Es preciso incrementar la monitorización de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y</p>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	<p><b>25-O-desacetil-rifabutinina</b>  <b>AUC: ↑ 525%</b>  <b>C<sub>min</sub>: ↑ 394%</b>  <b>C<sub>máx</sub>: ↑ 384%</b></p> <p><b>Elvitegravir:</b>  <b>AUC: ↓ 21%</b>  <b>C<sub>min</sub>: ↓ 67%</b>  <b>C<sub>máx</sub>: ↔</b></p> <p><b>Cobicistat:</b>  <b>AUC: ↔</b>  <b>C<sub>min</sub>: ↓ 66%</b>  <b>C<sub>máx</sub>: ↔</b></p>	<p>uveítis, debido al aumento previsto de la exposición a desacetil- rifabutinina. No se ha estudiado una reducción ulterior de la dosis de rifabutinina. Se debe tener en cuenta que es posible que una dosis de 150 mg dos veces por semana no proporcione una exposición óptima a rifabutinina, con el consiguiente riesgo de resistencia a rifamicina y fracaso del tratamiento.</p>
<b>Medicamentos contra el virus de la hepatitis C</b>		
<p><b>Telaprevir (750 mg tres veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)<sup>4</sup></b></p>	<p><b>Telaprevir:</b>  <b>AUC: ↔</b>  <b>C<sub>min</sub>: ↔</b>  <b>C<sub>max</sub> ↔</b></p> <p><b>Elvitegravir:</b>  <b>AUC: ↔</b>  <b>C<sub>min</sub>: ↑ 29%</b>  <b>C<sub>max</sub> ↔</b></p> <p><b>Cobicistat:</b>  <b>AUC: ↔</b>  <b>C<sub>min</sub>: ↑ 232%</b>  <b>C<sub>max</sub> ↔</b></p>	<p>La administración concomitante con telaprevir tiene el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida por lo que no se recomienda la administración concomitante de Genvoya y telaprevir.</p>
<p><b>Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/ Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)<sup>5</sup></b></p>	<p><b>Ledipasvir:</b>  <b>AUC: ↑ 79 %</b>  <b>C<sub>min</sub>: ↑ 93 %</b>  <b>C<sub>max</sub>: ↑ 65 %</b></p> <p><b>Sofosbuvir:</b>  <b>AUC: ↑ 47 %</b>  <b>C<sub>min</sub>: N/A</b>  <b>C<sub>max</sub>: ↑ 28 %</b></p> <p><b>Metabolito de sofosbuvir GS-566500:</b>  <b>AUC: ↔</b>  <b>C<sub>min</sub>: ↔</b>  <b>C<sub>max</sub>: ↔</b></p> <p><b>Metabolito de sofosbuvir GS-331007:</b>  <b>AUC: ↑ 48 %</b>  <b>C<sub>min</sub>: ↑ 66 %</b>  <b>C<sub>max</sub>: ↔</b></p> <p><b>Elvitegravir:</b></p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir/sofosbuvir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.</p>



	<p><b>AUC:</b> ↔  <b>C<sub>min</sub>:</b> ↑ 46 %  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↔</p> <p><b>Cobicistat:</b>  <b>AUC:</b> ↑ 53 %  <b>C<sub>min</sub>:</b> ↑ 225 %  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↔</p> <p><b>Emtricitabina:</b>  <b>AUC:</b> ↔  <b>C<sub>min</sub>:</b> ↔  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↔</p> <p><b>Tenofovir alafenamida:</b>  <b>AUC:</b> ↔  <b>C<sub>min</sub>:</b> N/A  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↔</p>	
<p><b>Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/Velpatasvir (100 mg una vez al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabina (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)<sup>5</sup></b></p>	<p><b>Sofosbuvir:</b>  <b>AUC:</b> ↑ 37%  <b>C<sub>min</sub>:</b> N/A  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↔</p> <p><b>Metabolito de sofosbuvir GS-331007:</b>  <b>AUC:</b> ↑ 48%  <b>C<sub>min</sub>:</b> ↑ 58%  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↔</p> <p><b>Velpatasvir:</b>  <b>AUC:</b> ↑ 50%  <b>C<sub>min</sub>:</b> ↑ 60%  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↑ 30%</p> <p><b>Elvitegravir:</b>  <b>AUC:</b> ↔  <b>C<sub>min</sub>:</b> ↔  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↔</p> <p><b>Cobicistat:</b>  <b>AUC:</b> ↔  <b>C<sub>min</sub>:</b> ↑ 103%  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↔</p> <p><b>Emtricitabina:</b>  <b>AUC:</b> ↔  <b>C<sub>min</sub>:</b> ↔  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↔</p> <p><b>Tenofovir alafenamida:</b>  <b>AUC:</b> ↔  <b>C<sub>min</sub>:</b> N/A  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↓ 20%</p>	<p><b>No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir/velpatasvir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.</b></p>
<p><b>Sofosbuvir/Velpatasvir/</b></p>	<p><b>Sofosbuvir:</b>  <b>AUC:</b> ↔</p>	<p><b>No es necesario ajustar la dosis de</b></p>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p><b>Voxilaprevir</b> (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día)<sup>7</sup>/ <b>Elvitegravir</b> (150 mg una vez al día)/ <b>Cobicistat</b> (150 mg una vez al día)/ <b>Emtricitabina</b> (200 mg una vez al día)/ <b>Tenofovir alafenamida</b> (10 mg una vez al día)<sup>5</sup></p>	<p><b>C<sub>min</sub></b>: N/A <b>C<sub>max</sub></b>: ↑ 27%</p> <p><b>Metabolito de sofosbuvir</b> <b>GS-331007</b>: <b>AUC</b>: ↑ 43% <b>C<sub>min</sub></b>: N/A <b>C<sub>max</sub></b>: ↔</p> <p><b>Velpatasvir</b>: <b>AUC</b>: ↔ <b>C<sub>min</sub></b>: ↑ 46% <b>C<sub>max</sub></b>: ↔</p> <p><b>Voxilaprevir</b>: <b>AUC</b>: ↑ 171% <b>C<sub>min</sub></b>: ↑ 350% <b>C<sub>max</sub></b>: ↑ 92%</p> <p><b>Elvitegravir</b>: <b>AUC</b>: ↔ <b>C<sub>min</sub></b>: ↑ 32% <b>C<sub>max</sub></b>: ↔</p> <p><b>Cobicistat</b>: <b>AUC</b>: ↑ 50% <b>C<sub>min</sub></b>: ↑ 250% <b>C<sub>max</sub></b>: ↔</p> <p><b>Emtricitabina</b>: <b>AUC</b>: ↔ <b>C<sub>min</sub></b>: ↔ <b>C<sub>max</sub></b>: ↔</p> <p><b>Tenofovir alafenamida</b>: <b>AUC</b>: ↔ <b>C<sub>min</sub></b>: N/A <b>C<sub>max</sub></b>: ↓ 21%</p>	<p>sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y Genvoya cuando se administran de forma concomitante.</p>
<p><b>Boceprevir</b></p>	<p><b>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya</b></p>	<p>La administración concomitante con boceprevir tiene el potencial de afectar negativamente a la activación intracelular y a la eficacia antiviral clínica de tenofovir alafenamida, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Genvoya con boceprevir</p>
<p><b>Antibióticos macrólidos</b></p>		
<p><b>Claritromicina</b></p>	<p><b>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</b></p> <p><b>Las concentraciones de</b></p>	<p>La dosificación de claritromicina se debe basar en el CICr del paciente, teniendo en cuenta el efecto de cobicistat sobre el CICr y la</p>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	claritromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	<p>creatinina sérica.</p> <p>Pacientes con ClCr igual o superior a 60 ml/min: No es necesario ajustar la dosis de claritromicina.</p> <p>Pacientes con ClCr entre 30 ml/min y 60 ml/min: Se debe reducir la dosis de claritromicina en un 50 %.</p>
Telitromicina	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de telitromicina y/o cobicistat pueden resultar alteradas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	Se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante de Genvoya.
<b>ANTICONVULSIVOS</b>		
Carbamazepina (200 mg dos veces al día)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	<p>La administración concomitante de carbamazepina, un potente inductor de CYP3A, puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cobicistat.</p> <p><b>Elvitegravir:</b> AUC: ↓ 69 % C<sub>min</sub>: ↓ 97 % C<sub>max</sub>: ↓ 45 %</p> <p><b>Cobicistat:</b> AUC: ↓ 84 % C<sub>min</sub>: ↓ 90 % C<sub>max</sub>: ↓ 72 %</p> <p><b>Carbamazepina:</b> AUC: ↑ 43 % C<sub>min</sub>: ↑ 51 % C<sub>max</sub>: ↑ 40 %</p> <p><b>Carbamazepina-10,11-epóxido:</b> AUC: ↓ 35 % C<sub>min</sub>: ↓ 41 % C<sub>max</sub>: ↓ 27 %</p>	La carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de elvitegravir y cobicistat, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias. La administración concomitante de Genvoya con carbamazepina está contraindicada.
<b>GLUCOCORTICOIDES</b>		
<b>Todos los corticosteroides excepto los de uso cutáneo</b>		
Corticosteroides metabolizados principalmente por	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	El uso concomitante de Genvoya y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





<p><b>CYP3A (incluidos betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).</b></p>	<p><b>Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya, dando como resultado una reducción de las concentraciones séricas de cortisol.</b></p>	<p><b>(p. ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.</b></p> <p><b>No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides. Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona para uso intranasal o por inhalación, particularmente para un uso a largo plazo.</b></p>
<p><b>ANTIÁCIDOS</b></p>		
<p><b>Suspensión antiácida que contiene magnesio/aluminio (20 ml dosis única)/Elvitegravir (50 mg dosis única)/Ritonavir (100 mg dosis única)</b></p>	<p><b>Elvitegravir (suspensión antiácida tras ± 2 horas):</b>  <b>AUC:</b> ↔  <b>C<sub>min</sub>:</b> ↔  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↔</p> <p><b>Elvitegravir (administración simultánea):</b>  <b>AUC:</b> ↓ 45 %  <b>C<sub>min</sub>:</b> ↓ 41 %  <b>C<sub>max</sub>:</b> ↓ 47 %</p>	<p><b>Las concentraciones plasmáticas de elvitegravir son más bajas con antiácidos debido a la formación local de complejos en el tracto gastrointestinal y no a cambios en el pH gástrico. Se recomienda un intervalo de separación de al menos 4 horas entre la administración de Genvoya y la de los antiácidos.</b></p> <p><b>Para información sobre otros fármacos reductores del ácido (p. ej., antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones).</b></p>
<p><b>SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS</b></p>		
<p><b>Suplementos multivitamínicos</b></p>	<p><b>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</b></p>	<p><b>Dado que cuando Genvoya se administra de forma concomitante con suplementos multivitamínicos</b></p>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		no es posible excluir el efecto de formación de complejos catiónicos de elvitegravir, se recomienda separar por un intervalo de al menos 4 horas la administración de Genvoya y la de los suplementos multivitamínicos.
<b>ANTIDIABÉTICOS ORALES</b>		
<b>Metformina</b>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Cobicistat es un inhibidor reversible de MATE1 y las concentraciones de metformina pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con Genvoya.</p>	Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización del paciente y ajustar la dosis de metformina en los pacientes tratados con Genvoya.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
<b>Metadona (80-120 mg)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)</b>	<p><b>Metadona:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Cobicistat:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Elvitegravir:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis de metadona.
<b>Buprenorfina/Naloxona (16/4 a 24/6 mg)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)</b>	<p><b>Buprenorfina:</b> AUC: ↑ 35 % C<sub>min</sub>: ↑ 66 % C<sub>max</sub>: ↑ 12 %</p> <p><b>Naloxona:</b> AUC: ↓ 28 % C<sub>max</sub>: ↓ 28 %</p> <p><b>Cobicistat:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p><b>Elvitegravir:</b> AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina/naloxona.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Drospirenona/Etini lestradiol (3 mg/0,02 mg dosis única)/ Cobicistat (150 mg una vez al día)	Interacción no estudiada con Genvoya.  <i>Se espera</i> Drospirenona: AUC: ↑	Las concentraciones plasmáticas de drospirenona pueden aumentar cuando se administre de forma concomitante con medicamentos que contienen cobicistat. Se recomienda realizar una monitorización clínica debido al potencial de hiperpotasemia.  Se debe actuar con precaución cuando se administre Genvoya de forma concomitante con un anticonceptivo hormonal. El anticonceptivo hormonal debe contener al menos 30 µg de etinilestradiol y contener drospirenona o norgestimato como progestágeno o las pacientes deben usar un método de anticoncepción alternativo fiable.  Se desconocen los efectos a largo plazo de los incrementos sustanciales en la exposición al progestágeno.
Norgestimato (0,180/0,215/0,250 mg una vez al día)/ Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/ Emtricitabina/Teno fovir alafenamida (200/25 mg una vez al día) <sup>6</sup>	Norelgestromina: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Etinilestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Norgestimato (0,180/0,215 mg una vez al día)/Etinilestradiol (0,025 mg una vez al día)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día) <sup>4</sup>	Norgestimato: AUC: ↑ 126 % C <sub>min</sub> : ↑ 167 % C <sub>max</sub> : ↑ 108 %  Etinilestradiol: AUC: ↓ 25 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Digoxina (0,5 mg dosis única)/ Cobicistat (150 mg dosis múltiples)	Digoxina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41 %	Se recomienda monitorizar los niveles de digoxina cuando ésta se combine con Genvoya.
Disopiramida Flecainida Lidocaína sistémica Mexiletina Propafenona	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.  Las concentraciones de estos fármacos antiarrítmicos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.	Es preciso actuar con precaución y se recomienda realizar una monitorización clínica durante la administración concomitante con Genvoya.
<b>ANTIHIPERTENSIVOS</b>		
Metoprolol Timolol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	Se recomienda realizar una monitorización clínica y puede ser necesario reducir la dosis

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	<p>Las concentraciones de los betabloqueantes pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	<p>cuando estos fármacos se administren de forma concomitante con Genvoya.</p>
<p>Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de los bloqueantes de los canales del calcio pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	<p>Se recomienda realizar una monitorización clínica de los efectos terapéuticos y las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con Genvoya.</p>
<p><b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA</b></p>		
<p>Bosentan</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante de Genvoya puede provocar un descenso de los niveles de exposición a elvitegravir y/o cobicistat y la pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.</p>	<p>Se pueden considerar antagonistas alternativos de los receptores de la endotelina.</p>
<p><b>ANTICOAGULANTES</b></p>		
<p>Dabigatrán</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante con Genvoya puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dabigatrán con efectos similares a los observados con otros inhibidores potentes de la P-gp.</p>	<p>La administración concomitante de Genvoya con dabigatrán está contraindicada.</p>
<p>Apixabán Rivaroxabán Edoxabán</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>La administración concomitante con Genvoya puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de los ACOD,</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de apixabán, rivaroxabán o edoxabán con Genvoya.</p>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	que puede provocar un mayor riesgo de hemorragia.	
Warfarina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.  Las concentraciones de warfarina se pueden ver afectadas al administrarse de forma concomitante con Genvoya.	Se recomienda monitorizar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante de Genvoya. La monitorización del INR se debe continuar durante las primeras semanas tras la suspensión del tratamiento con Genvoya.
<b>AGONISTA BETA INHALADO</b>		
Salmeterol	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.  La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de salmeterol, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol con Genvoya.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA</b>		
Rosuvastatina (10 mg dosis única)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)	Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rosuvastatina: AUC: ↑ 38 % C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 89 %	Las concentraciones de rosuvastatina aumentan transitoriamente cuando se administra con elvitegravir y cobicistat. No es necesario modificar las dosis cuando rosuvastatina se administra en combinación con Genvoya.
Atorvastatina (10 mg dosis única)/Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabine (200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)	Atorvastatina: AUC: ↑ 160 % C <sub>min</sub> : NC C <sub>max</sub> : ↑ 132 %  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Las concentraciones de atorvastatina aumentan cuando se administra de forma concomitante con elvitegravir y cobicistat. Se debe comenzar con la menor dosis posible de atorvastatina, junto con una monitorización cuidadosa, cuando se administre de forma concomitante con Genvoya.
Pitavastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	Se debe actuar con precaución cuando se administre de forma concomitante Genvoya con pitavastatina.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Las concentraciones de pitavastatina pueden aumentar al administrarse con elvitegravir y cobicistat.	
Pravastatina Fluvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.  Se prevé que las concentraciones de estos inhibidores de la HMG Co-A reductasa aumenten transitoriamente cuando se administran con elvitegravir y cobicistat.	No es necesario modificar las dosis cuando se administran en combinación con Genvoya.
Lovastatina Simvastatina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.	La administración concomitante de Genvoya y lovastatina y simvastatina está contraindicada.
<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 (PDE-5)</b>		
Sildenafil Tadalafilo Vardenafilo	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.  Los inhibidores de la PDE-5 se metabolizan principalmente a través de CYP3A. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de sildenafil y tadalafilo, que pueden provocar reacciones adversas asociadas a los inhibidores de la PDE-5.	La administración concomitante de Genvoya y sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada.  Se debe actuar con precaución, incluyendo una consideración de reducir la dosis, cuando se administre de forma concomitante Genvoya con tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.  Para el tratamiento de la disfunción eréctil, cuando se administren de forma concomitante con Genvoya, se recomiendan dosis únicas no mayores de 25 mg en 48 horas para sildenafil, de 2,5 mg en 72 horas para vardenafilo, o de 10 mg en 72 horas para tadalafilo.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Sertralina (50 mg dosis única)/ Elvitegravir (150 mg una vez al día)/Cobicistat (150 mg una vez al día)/Emtricitabina	Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir alafenamida: AUC: ↔	Las concentraciones de sertralina no se ven afectadas por la administración concomitante de Genvoya. No es necesario ajustar la dosis cuando se administren de forma concomitante.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(200 mg una vez al día)/Tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) <sup>5</sup>	<p><math>C_{min}</math>: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Sertralina:  AUC: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p>	
<p>Antidepresivos tricíclicos (ADT)  Trazodona  Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)  Escitalopram</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de los fármacos antidepresivos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con cobicistat.</p>	<p>Se recomienda un cuidadoso ajuste progresivo de la dosis del antidepresivo y una monitorización de la respuesta al mismo.</p>
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
<p>Ciclosporina  Sirolimus  Tacrolimus</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Las concentraciones de estos fármacos inmunosupresores pueden aumentar al administrarse con cobicistat.</p>	<p>Se recomienda realizar una monitorización terapéutica durante la administración concomitante con Genvoya.</p>
<b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>		
<p>Buspirona  Clorazepato  Diazepam  Estazolam  Flurazepam  Lorazepam  Triazolam  Zolpidem</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.</p> <p>Triazolam se metaboliza principalmente a través de CYP3A. La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.</p> <p>Las concentraciones de otras benzodiacepinas, incluyendo diazepam, pueden aumentar al administrarse con Genvoya.</p> <p>Dadas las rutas de</p>	<p>La administración concomitante de Genvoya con triazolam está contraindicada. Con otros sedantes/hipnóticos, puede ser necesario reducir la dosis y se recomienda realizar una monitorización de las concentraciones.</p>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	eliminación no mediadas por el CYP de lorazepam, no se prevén efectos sobre sus concentraciones plasmáticas cuando se administra de forma concomitante con Genvoya.	
Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única)/Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)  Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única)/Tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Midazolam se metaboliza principalmente a través de CYP3A. Debido a la presencia de cobicistat, la administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento, que se asocian con la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales.	La administración concomitante de Genvoya con midazolam administrado por vía oral está contraindicada.
<b>ANTIGOTOSOS</b>		
Colchicina	Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de Genvoya.  La administración concomitante con Genvoya puede provocar concentraciones plasmáticas aumentadas de este medicamento.	Puede ser necesario reducir las dosis de colchicina. Genvoya no se debe administrar de forma concomitante con colchicina en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

N/A = no aplicable

NC = no calculado

ACOD = anticoagulante oral directo

1 Cuando se disponía de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.

2 Estos estudios se realizaron con elvitegravir potenciado con ritonavir.

3 Estos son medicamentos de la misma clase para los que se pudieron predecir interacciones similares.

4 Este estudio se realizó utilizando elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato.

5 Este estudio se realizó utilizando Genvoya.

6 Este estudio se realizó utilizando emtricitabina/tenofovir alafenamida.

7 Este estudio se realizó con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Estudios realizados con otros medicamentos:

De acuerdo con los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Genvoya o con los componentes de Genvoya, no se han observado ni son de prever interacciones medicamentosas clínicamente relevantes entre los componentes de Genvoya y los siguientes medicamentos: entecavir, famciclovir, ribavirina, famotidina y omeprazol.

**Fertilidad, embarazo y lactancia:**

**Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres**

El uso de Genvoya se debe acompañar del empleo de métodos anticonceptivos efectivos

**Embarazo:**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





No hay estudios adecuados y bien controlados de Genvoya o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de Genvoya en mujeres embarazadas. No obstante, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de elvitegravir, cobicistat o emtricitabina, cuando se administran por separado, en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal de tenofovir alafenamida.

Se ha demostrado que el tratamiento con cobicistat y elvitegravir durante el segundo y tercer trimestre de embarazo produce una menor exposición a elvitegravir. Los niveles de cobicistat disminuyen y puede que no proporcione una potenciación suficiente. La reducción sustancial de la exposición a elvitegravir puede provocar fracaso virológico y un aumento del riesgo de transmisión de la infección por el VIH de la madre al hijo. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Genvoya durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con Genvoya se deben cambiar a una pauta de tratamiento alternativa.

#### Lactancia:

Se desconoce si elvitegravir, cobicistat o tenofovir alafenamida se excretan en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que elvitegravir, cobicistat y tenofovir se excretan en la leche.

**No hay datos suficientes sobre los efectos de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por tanto, Genvoya no se debe utilizar durante la lactancia.**

**Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no den el pecho sus hijos bajo ningún concepto.**

#### Fertilidad:

**No hay datos de fertilidad relativos al uso de Genvoya en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad.**

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

**Los pacientes deben saber que se ha notificado mareo durante el tratamiento con Genvoya.**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Versión CO-JUN19-EU-JUN19 y la Información para prescribir Versión CO-JUN19-EU-JUN19

3.4.1.2 TAXOTERE VIAL X 20 mg/1mL  
TAXOTERE VIAL X 80 mg/4mL

Expediente : 112083 / 112084  
Radicado : 20191142069 / 20191142070

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 25/07/2019  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial (1mL) contiene 20mg de Docetaxel Trihidrato equivalente a Docetaxel Anhidro  
Cada vial (4mL) contiene 80mg de Docetaxel Trihidrato equivalente a Docetaxel Anhidro

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Cáncer de mama:

Tratamiento adyuvante en cáncer de mama:

- taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con:
  - cáncer de mama operable con ganglios positivos.
  - cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo.
- doxorubicina y ciclofosfamida seguidos por taxotere® en combinación con trastuzumab (ac th) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan her2.
- taxotere® en combinación con trastuzumab y carboplatino (tch) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan her2.

Cáncer de mama metastásico:

- taxotere® en combinación con doxorubicina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que no recibieron previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.
- taxotere® en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan her2 y que no recibieron previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.
- taxotere® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.
- taxotere® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Cáncer pulmonar de células no-pequeñas:

- taxotere® en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas irresecable, localmente avanzado o metastásico, en los pacientes que no recibieron previamente quimioterapia para esta enfermedad. Taxotere® en combinación con carboplatino representa una opción de tratamiento para la terapia a base de cisplatino.
- taxotere® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia previa.

Cáncer de ovario:

Cáncer de próstata:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente de andrógeno (refractario a hormonas).

Adenocarcinoma gástrico:

Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

Cáncer de cabeza y cuello:

Taxotere®, en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable (estados iii y iv) con buen estado funcional.

Tratamiento de pacientes con sarcoma de kaposi diseminado y/o visceral asociado a sida, después del fracaso de quimioterapia previa.

Contraindicaciones:

Para el expediente 112083

Pacientes con cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo.

Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con recuento basal de neutrofilos inferior a 1500 células / mm<sup>3</sup>.

Con el medicamento han aparecido reacciones graves de hipersensibilidad caracterizados por hipotensión, broncoespasmo y rash eritema generalizado.

Para el expediente 112084

Este producto esta contraindicado:

\* en pacientes que tienen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al medicamento o al polisorbato 80.

\* en pacientes con recuento basal de neutrofilos (menor a) 1500/ mm (cubicos).

\* en mujeres embarazadas

\* en pacientes con insuficiencia hepatica severa

Las contraindicaciones de los otros farmacos tambien aplican cuando se administran combinados con este producto.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión IP CCDS V38 LRC 11-Apr-19. Revisión local: Julio de 2019

Nuevas indicaciones:

Cáncer De Mama

Tratamiento adyuvante en cáncer de mama

- Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con:
  - o cáncer de mama operable con ganglios positivos.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo.

- Doxorubicina y ciclofosfamida seguidos por Taxotere® en combinación con trastuzumab (AC TH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.

- Taxotere® en combinación con trastuzumab y carboplatino (TCH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.

#### Cáncer de mama metastásico

- Taxotere® en combinación con doxorubicina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que no recibieron previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.

- Taxotere® en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no recibieron previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.

- Taxotere® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.

- Taxotere® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

#### Cáncer Pulmonar De Células No-Pequeñas

- Taxotere® en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas irresecable, localmente avanzado o metastásico, en los pacientes que no recibieron previamente quimioterapia para esta enfermedad. Taxotere® en combinación con carboplatino representa una opción de tratamiento para la terapia a base de cisplatino.

- Taxotere® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia previa.

#### Cáncer de ovario

##### Cáncer de próstata

Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración.

Taxotere® en combinación con terapia de deprivación androgénica (TDA), con o sin prednisona o prednisolona, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas.

#### Adenocarcinoma Gástrico

Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

#### Cáncer De Cabeza Y Cuello

Taxotere®, en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable (estados III y IV) con buen estado funcional.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Nueva dosificación / grupo etario

#### Posología/Dosificación - Modo De Administración

La seguridad de la información presentada en este documento remite a las siguientes instrucciones de uso:

#### General

Se puede utilizar premedicación con un corticosteroide, como 16 mg de dexametasona oral por día (p.ej., 8 mg BID) durante 3 días comenzando 1 día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado.

En el cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Taxotere®.

Para el cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas, independientemente del uso concomitante de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Taxotere®.

Se puede utilizar Profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas.

Docetaxel se administra como infusión de una hora cada tres semanas.

#### Cáncer de mama

- Tratamiento adyuvante para cáncer de mama

En el tratamiento adyuvante del cáncer de mama operable con ganglios positivos y negativos, la dosis de Taxotere® recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de administrar 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida cada 3 semanas durante 6 ciclos (Régimen TAC).

En el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2, la dosis de Taxotere® recomendada es la siguiente:

- AC TH:

AC (ciclos 1-4): 60 mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina (A) seguidos por 600 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (C) administrados cada tres semanas durante 4 ciclos.

TH (ciclos 5-8): 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T) administrados cada tres semanas durante 4 ciclos, y trastuzumab (H) administrados semanalmente de acuerdo con el siguiente esquema:

- Ciclo 5 (comenzando tres semanas después del último ciclo de AC):

Día 1: 4 mg/kg de trastuzumab (dosis de carga)

Día 2: 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel

Días 8 y 15: 2 mg/kg de trastuzumab

- Ciclos 6-8:

Día 1: 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel y 2 mg/kg de trastuzumab

Días 8 y 15: 2 mg/kg de trastuzumab

Tres semanas después del día 1 del ciclo 8: 6 mg/kg de trastuzumab cada tres semanas.

Trastuzumab se administra por una duración total de 1 año.

- TCH:

TCH (ciclos 1-6): 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T) y carboplatino (C) a un AUC de 6 mg/ml/min administrados cada tres semanas y trastuzumab (H) administrados semanalmente de acuerdo con el siguiente esquema:

- Ciclo 1:

Día 1: 4 mg/kg de trastuzumab (dosis de carga)

Día 2: 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel y carboplatino a un AUC de 6 mg/ml/min

Días 8 y 15: 2 mg/kg de trastuzumab

- Ciclos 2-6:

Día 1: 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel seguidos por carboplatino a un AUC de 6mg/ml/min y 2 mg/kg de trastuzumab

Días 8 y 15: 2 mg/kg de trastuzumab

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tres semanas después del día 1 del ciclo 6: 6 mg/kg de trastuzumab cada tres semanas. Trastuzumab se administra por una duración total de 1 año.

- **Cáncer de mama metastásico**

En el tratamiento de primera línea del cáncer de mama, se administran 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en tratamiento combinado con 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina.

En la combinación de Taxotere® más trastuzumab, la dosis de Taxotere® recomendada es 100 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, y el trastuzumab se administra semanalmente.

En el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m<sup>2</sup> como agente único.

La dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, cuando se administra combinado con capecitabina administrada por vía oral a 1.250mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (dentro de los 30 minutos después de comer) durante 2 semanas, seguidos por 1 semana de descanso. Para calcular la dosis de capecitabina de acuerdo con el área de superficie corporal, ver el prospecto local

#### Cáncer pulmonar de células no-pequeñas

En los pacientes que nunca recibieron quimioterapia para el cáncer pulmonar de células no pequeñas, el régimen de dosis recomendado es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel seguidos inmediatamente por 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino durante 30 a 60 minutos o carboplatino (AUC 6mg/ml/min) durante 30 a 60 minutos.

En el tratamiento después del fracaso de una quimioterapia previa a base de platino, la dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel como agente único.

#### Cáncer de ovario

En el tratamiento de segunda línea del cáncer de ovario, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m<sup>2</sup> como agente único.

#### Cáncer de próstata

##### Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

La dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. La dosis de 5mg de prednisona o prednisolona por vía oral dos veces al día se administra en forma continua.

##### Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas

La dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas por 6 ciclos. La dosis diaria de 10mg de prednisona o prednisolona por vía oral se administra de forma continua.

#### Adenocarcinoma gástrico

En el adenocarcinoma gástrico, la dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m<sup>2</sup> como infusión de 1 hora, seguidos por 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, como infusión de 1 a 3 horas (ambos solamente el día 1), seguidos por 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo por día como infusión continua durante 24 horas por 5 días, comenzando al finalizar la infusión de cisplatino. El tratamiento se repite cada tres semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada para la administración de cisplatino. Se debe usar profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas.

#### Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos, e hidratación adecuada (antes y después de la administración de cisplatino). Se debe administrar profilaxis para infecciones neutropénicas. Todos los pacientes del grupo que recibió Taxotere® en los estudios TAX 323 y TAX 324 recibieron antibióticos profilácticos.

- **Quimioterapia de inducción seguida por radioterapia (TAX 323)**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el tratamiento de inducción de carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN) localmente avanzado inoperable, la dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m<sup>2</sup> como infusión de 1 hora seguidos por 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino durante 1 hora, el día uno, seguidos por 5 fluorouracilo como infusión continua a 750 mg/m<sup>2</sup> por día durante cinco días. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

- Quimioterapia de inducción seguida por quimiorradioterapia (TAX 324)

En el tratamiento de inducción de pacientes con SCCHN localmente avanzado (irreseccable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de preservar los órganos), la dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m<sup>2</sup> como infusión intravenosa de 1 hora el día 1, seguidos por 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino administrados como infusión de 30 minutos a 3 horas, seguidos por 1000 mg/m<sup>2</sup>/día de 5-fluorouracilo como infusión continua desde el día 1 al día 4. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimiorradioterapia.

Acerca de las modificaciones de la dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, léase el prospecto correspondiente.

#### Ajustes de la dosis

- General

Docetaxel se debe administrar cuando el recuento de neutrófilos sea  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ . En los pacientes que hayan presentado ya sea neutropenia febril, neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$  durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas o signos y/o síntomas neurosensoriales severos durante el tratamiento con docetaxel se debe reducir la dosis de 100 a 75 mg/m<sup>2</sup> y/o de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 60 mg/m<sup>2</sup>, se debe interrumpir el tratamiento.

- Tratamiento combinado con Taxotere® para el cáncer de mama

Se debe tener en cuenta la profilaxis primaria con G-CSF en los pacientes que reciben tratamiento adyuvante con Taxotere®, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) para el cáncer de mama. En los pacientes que experimentan neutropenia febril y/o infección neutropénica se debe reducir la dosis de Taxotere® a 60 mg/m<sup>2</sup> en todos los ciclos posteriores. En los pacientes que experimentan estomatitis grado 3 ó 4, se debe reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup>.

Los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con AC TH o TCH para el cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que experimentan un episodio de neutropenia febril o infección deben recibir profilaxis con G-CSF en todos los ciclos posteriores. En caso de segundo episodio de neutropenia febril o infección, los pacientes deben continuar la profilaxis con G-CSF y se reducirá la dosis de Taxotere® de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> (en el régimen AC TH); se reducirá la dosis de Taxotere® de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup> (en el régimen TCH).

Sin embargo, en la práctica clínica se puede presentar neutropenia en el ciclo 1. Así, se debe utilizar G-CSF teniendo en cuenta el riesgo neutropénico del paciente y las recomendaciones vigentes. Según el régimen de tratamiento, en los pacientes que experimentan estomatitis grado 3 ó 4 se debe disminuir la dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> (en el régimen AC TH) o de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup> (en el régimen TCH).

Acerca de las modificaciones de la dosis de capecitabina cuando se administra combinada con docetaxel, ver el prospecto local. En los pacientes que desarrollen la primera aparición de una toxicidad grado 2 que persista al momento de la siguiente administración de Taxotere®/capecitabina, demorar el tratamiento hasta que se resuelva a grado 0-1 y retomar el tratamiento al 100% de la dosis original.

En los pacientes que desarrollen la segunda aparición de una toxicidad grado 2, o la primera aparición de una toxicidad grado 3, en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, demorar el tratamiento hasta que se resuelva a grado 0-1, luego retomar el tratamiento con 55

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg/m<sup>2</sup> de Taxotere®. En caso de aparición de toxicidades posteriores o cualquier toxicidad grado 4, interrumpir la dosis de Taxotere®.

Acerca de las modificaciones de la dosis de Taxotere® debidas a compromiso hepático.

- Tratamiento combinado con Taxotere® para el NSCLC

En los pacientes que reciben una dosis inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con cisplatino o carboplatino, y cuyo punto más bajo del recuento de plaquetas durante el curso de tratamiento previo sea <25.000/mm<sup>3</sup> (con cisplatino) y <75.000/mm<sup>3</sup> (con carboplatino) o en los pacientes que experimentan neutropenia febril o los pacientes con toxicidades no-hematológicas serias, la dosis de docetaxel en los ciclos posteriores debe reducirse a 65 mg/m<sup>2</sup>.

Acerca de los ajustes de la dosis de cisplatino, ver el prospecto local.

- Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el cáncer gástrico o el cáncer de cabeza y cuello.

Los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cispatino y 5-fluorouracilo deben recibir antieméticos e hidratación adecuada de acuerdo con los lineamientos institucionales vigentes. Se debe administrar G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada.

Si se presenta un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de Taxotere® de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si se presentan episodios posteriores de neutropenia complicada, se debe reducir la dosis de Taxotere® de 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. En caso de trombocitopenia grado 4 se debe reducir la dosis de Taxotere® de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. No se debe volver a tratar a los pacientes con ciclos posteriores de Taxotere® hasta que el nivel de neutrófilos se recupere a >1.500 células/mm<sup>3</sup> y el de plaquetas a >100.000 células/mm<sup>3</sup>. Interrumpir el tratamiento si persisten estas toxicidades.

Tabla 14 - Modificaciones de la dosis recomendada para las toxicidades que se presentan en los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU):

Toxicidad	Ajuste de la dosis
Diarrea grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de fluorouracilo (5-FU) un 20%. Segundo episodio: luego reducir la dosis de Taxotere® un 20%
Diarrea grado 4	Primer episodio: reducir las dosis de Taxotere® y fluorouracilo (5-FU) un 20%. Segundo episodio: interrumpir el tratamiento.
Estomatitis/mucositis grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de fluorouracilo (5-FU) un 20%. Segundo episodio: interrumpir el fluorouracilo (5-FU) solamente, en todos los ciclos posteriores. Tercer episodio: reducir la dosis de Taxotere® un 20%.
Estomatitis/mucositis grado 4	Primer episodio: interrumpir el fluorouracilo (5-FU) solamente, en todos los ciclos posteriores. Segundo episodio: reducir la dosis de Taxotere® un 20%.

Acerca de los ajustes de la dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver el prospecto local.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes pediátricos

No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos

##### Pacientes de edad avanzada

Con base en un análisis farmacocinético de la población, no hay instrucciones especiales para el uso de Taxotere® en pacientes de edad avanzada.

Acerca de la reducción de la dosis de capecitabina cuando se administra combinada con docetaxel, ver el prospecto local de capecitabina.

#### Compromiso hepático

Pacientes con compromiso hepático: Con base en los datos farmacocinéticos obtenidos con Taxotere® 100 mg/m<sup>2</sup> como agente único, los pacientes que presentan elevaciones de los niveles de ambas transaminasas (ALT y/o AST) superiores a 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN) y de la fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m<sup>2</sup>. En aquellos pacientes con nivel sérico de bilirrubina >LSN y/o ALT y AST >3,5 veces el LSN asociado a un nivel de fosfatasa alcalina >6 veces el

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





LSN, no se puede recomendar una reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. No se dispone de datos en los pacientes con deterioro hepático tratados con Taxotere® en terapia combinada.

#### Nuevas precauciones y advertencias

La administración de un corticosteroide oral (ver a continuación cáncer de próstata) como 16 mg de dexametasona por día (p.ej., 8 mg BID) durante 3 días comenzando un día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado, puede reducir la incidencia y la severidad de la retención de líquidos así como la severidad de las reacciones de hipersensibilidad.

El régimen de pretratamiento en el cáncer de próstata es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Taxotere®.

- **Neutropenia**

Los niveles más bajos en el recuento de neutrófilos se presentaron a una mediana de 7 días, pero este intervalo puede ser menor en los pacientes fuertemente pretratados. Se debe realizar un monitoreo frecuente de los recuentos sanguíneos completos en todos los pacientes que reciben docetaxel. Se debe volver a tratar a los pacientes con docetaxel sólo cuando el nivel de neutrófilos se recupere a  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ .

En los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), se presentaron neutropenia febril y/o infección neutropénica a una incidencia menor cuando los pacientes recibieron profilaxis con G-CSF. Los pacientes tratados con TCF deben recibir profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que estén recibiendo TCF deben ser estrechamente monitoreados.

En los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), se presentaron neutropenia febril y/o infección neutropénica a una incidencia menor cuando los pacientes recibieron profilaxis primaria con G-CSF.

Se debe tener en cuenta la profilaxis primaria con G-CSF en los pacientes que reciben tratamiento adyuvante con TAC para el cáncer de mama para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que estén recibiendo TAC deben ser estrechamente monitoreados.

- **Reacciones gastrointestinales**

Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, particularmente aquellos en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. La enterocolitis podría desarrollarse en cualquier momento, lo que podría tener un desenlace fatal desde el primer día del comienzo de la enfermedad. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para identificar manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal severa.

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Se debe observar estrechamente a los pacientes para determinar la presencia de reacciones de hipersensibilidad especialmente durante la primera y la segunda infusión. Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad unos minutos después de iniciar la infusión de docetaxel, por lo tanto se debe contar con instalaciones para tratar hipotensión y broncoespasmo. Se han informado reacciones severas, como exantema/eritema generalizado, hipotensión severa, broncoespasmo o, muy rara vez, anafilaxia fatal en los pacientes que recibieron premedicación. Las reacciones de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de docetaxel y el tratamiento adecuado. Los pacientes que hayan desarrollado reacciones de hipersensibilidad severas, no deben ser tratados nuevamente con docetaxel.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que previamente hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad al paclitaxel, pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal a docetaxel.

- **Reacciones cutáneas**

Se ha observado eritema cutáneo localizado de las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema seguido por descamación.

Reacciones adversas severas de la piel (SCARs por sus siglas en inglés) tales como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y pustulosis exantémica aguda generalizada (AGEP) han sido reportadas en asociación con el tratamiento con docetaxel. Los pacientes deben estar informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones severas de la piel y deben ser monitoreados cercanamente. Si se observa la aparición de reacciones adversas severas de la piel, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento.

- **Retención de líquidos**

Los pacientes con retención de líquidos severa como derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis deben ser estrechamente monitoreados.

- **Pacientes con insuficiencia hepática**

En los pacientes tratados con docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> como agente único que presentan niveles séricos de transaminasas (ALT y/o AST) superiores a 1,5 veces el LSN concomitante con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN, existe un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas severas como muertes tóxicas incluyendo septicemia y hemorragia gastrointestinal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia.

La dosis recomendada de docetaxel en los pacientes con pruebas de función hepática elevadas (PFH) es 75 mg/m<sup>2</sup>. Se deben controlar las PFH en la condición basal y antes de cada ciclo.

En los pacientes con nivel sérico de bilirrubina >LSN y/o ALT y AST >3,5 veces el LSN concomitante con niveles séricos de fosfatasa alcalina >6 veces el LSN, no se puede recomendar una reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

No se dispone de datos en los pacientes con deterioro hepático tratados con docetaxel en terapia combinada.

La cantidad de etanol en Taxotere® debe ser tenida en cuenta cuando se administra en los pacientes con deficiencia hepática

- **Sistema nervioso**

Se ha observado desarrollo de signos y/o síntomas neurosensoriales severos y requieren reducción de la dosis.

- **Toxicidad cardíaca**

Se ha observado insuficiencia cardíaca en los pacientes que reciben Taxotere® en combinación con trastuzumab, particularmente después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirrubicina). Puede ser de moderada a severa y se ha asociado con muerte.

Arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular (algunas veces fatal) ha sido reportada en pacientes tratados con docetaxel en combinación con esquemas de tratamiento que incluyen doxorubicina, 5-fluoracilo y /o ciclofosfamida.

Se recomienda evaluación cardíaca basal.

- **Alteraciones oculares**

Se ha reportado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel y con otros taxanos. Los pacientes que presenten alteraciones de la visión deben someterse a una

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evaluación oftalmológica completa prontamente. En caso que se diagnostique el EMC, el tratamiento con docetaxel debe discontinuarse e iniciar el tratamiento que se requiera para esta afección.

•

#### Segundas Neoplasias Malignas Primarias

Se ha reportado la aparición de segundas neoplasias malignas primarias cuando docetaxel se administró en combinación con tratamientos anticancerígenos que se sabe están asociados a segundas neoplasias malignas primarias. Las segundas neoplasias malignas primarias (incluyendo leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin y cáncer renal) pueden ocurrir varios meses o años después de la terapia con docetaxel. Los pacientes deberán ser monitoreados ante la posible aparición de segundas neoplasias malignas primarias.

#### Nuevas reacciones adversas

Se utilizan las siguientes categorías de frecuencia CIOMS, cuando corresponde:

Muy común  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco común  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; Raro  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; Muy raro  $< 0,01\%$ , Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos existentes).

#### 1. Estudios clínicos

Se obtuvieron las reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de docetaxel a partir de pacientes tratados con docetaxel como agente único o en terapia combinada; estos pacientes tenían PFH normales en la condición basal. El siguiente texto describe las reacciones adversas que experimentaron los pacientes tratados con docetaxel como agente único a  $100 \text{ mg/m}^2$ , en estudios clínicos y estudios poscomercialización.

A menos que se indique lo contrario, las tablas presentan un resumen de los siguientes grupos: entre los pacientes que recibieron docetaxel como monoterapia, 1.312 pacientes recibieron  $100 \text{ mg/m}^2$  y 121 pacientes recibieron  $75 \text{ mg/m}^2$  de Taxotere®, 258 pacientes recibieron  $75 \text{ mg/m}^2$  de Taxotere® con  $50 \text{ mg/m}^2$  de doxorubicina. Estas reacciones se describen mediante los Criterios Comunes de Toxicidad del Nacional Cancer Institute (NCI) y el diccionario de términos de reacciones adversas COSTART (The Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms).

#### • Hematología

Supresión de médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas a docetaxel incluyen:

La neutropenia (en los pacientes que no recibieron G-CSF) (96,6%), la reacción adversa más frecuente, fue reversible y no acumulativa. La mediana de los días transcurridos hasta el punto más bajo fue 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia severa ( $< 500 \text{ células/mm}^3$ ) (76,4%) fue 7 días.

Se presentaron neutropenia febril (11,8%) e infecciones severas (4,6%) asociadas a un recuento de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$ , episodios infecciosos (20%) (5,7% severos incluyendo septicemia y neumonía, fatales en el 1,7%). También se informaron trombocitopenia  $< 100.000/\text{mm}^3$  (7,8%), (0,2% severa), episodios de sangrado (2,4%) (rara vez asociado a trombocitopenia severa ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ) y anemia ( $< 11 \text{ g/dl}$ ): 90,4% (8,9% severa ( $< 8 \text{ g/dl}$ )).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 15 - Reacciones adversas hematológicas a docetaxel

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Neutropenia: Todas	96,6	89,8	99,2
Severa*	76,4	54,2	91,7
Neutropenia febril	11,8	8,3	34,1
Trombocitopenia: Todas	7,8	10	28,1
Severa*	0,2	1,7	0,8
Anemia: Todas	90,4	93,3	96,1
Severa**	8,9	10,8	9,4
Infecciones: Todas	20	10,7	35,3
Severas**	5,7	5	7,8

\* Grado 4 según el NCI

\*\* Grado 3-4 según el NCI

- Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad (25,9%), se presentaron en general pocos minutos después de comenzar la infusión, normalmente fueron de leves a moderadas. Los síntomas frecuentemente informados fueron rubefacción, exantema con o sin prurito, opresión en el pecho, dolor de espalda, disnea y fiebre farmacológica o escalofríos. Las reacciones severas (5,3%) se resolvieron después de interrumpir la infusión y el tratamiento adecuado.

Tabla 16 - Reacciones de hipersensibilidad

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Todas	25,9	2,5	4,7
Severa*	5,3	0	1,2

\* Grado 3-4 según el NCI

- Reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas reversibles (56,6%) fueron en general de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por un exantema incluyendo erupciones localizadas principalmente en pies, manos, (incluyendo síndrome de pies y manos severo), pero también en brazos, rostro o tórax, y estuvieron frecuentemente asociadas a prurito.

Las erupciones en general se presentaron dentro de la semana después de la infusión de docetaxel. Se informaron menos frecuentemente (5,9%) síntomas severos como erupciones seguidas por descamación que rara vez generaron la interrupción o discontinuación del tratamiento con docetaxel. Los trastornos en las uñas (27,9%) se caracterizaron por hipo- o hiperpigmentación, dolor y onicolisis.

En algunos casos múltiples factores como infecciones concomitantes, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos.

Tabla 17 - Reacciones cutáneas

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Cutáneas: Todas	56,6	15,7	13,6
Severas <sup>a</sup>	5,9	0,8	0
Cambios en las uñas: Todas	27,9	9,9	20,2
Severos	2,6	0,8	0,4

<sup>a</sup> Grado 3-4 según el NCI

- Retención de líquidos

Las reacciones adversas de retención de líquidos se obtuvieron a partir de un análisis retrospectivo de 92 pacientes tratados con docetaxel como agente único, 100 mg/m<sup>2</sup>, que también recibieron el régimen de premedicación de 3 días.

Se observó retención de líquidos en el 64,1% (6,5% severa) de los pacientes que recibieron 3 días de premedicación. Se han informado eventos tales como edema periférico y menos frecuentemente derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico generalmente comienza en las extremidades inferiores y puede generalizarse con un aumento de peso de 3 Kg o más. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y severidad (léanse Precauciones).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 18 - Reacción de retención de líquidos

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Todas	64,1	24,8	35,7
Severa	6,5	0,8	1,2

En los pacientes tratados con docetaxel como agente único, a 100 mg/m<sup>2</sup>, la mediana de la dosis acumulativa hasta la interrupción del tratamiento fue más de 1.000 mg/m<sup>2</sup> y la mediana del tiempo transcurrido hasta la reversibilidad de la retención de líquidos fue 16,4 semanas (rango 0 a 42 semanas). La aparición de retención moderada y severa se retrasa (dosis acumulativa media: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) en los pacientes con premedicación en comparación con los pacientes sin premedicación (dosis acumulativa media: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); sin embargo, se ha informado en algunos pacientes durante los primeros cursos de tratamiento. La retención de líquidos no estuvo acompañada por episodios agudos de oliguria o hipotensión.

• Gastrointestinales

Se han informado los siguientes efectos gastrointestinales:

- Náuseas: 40,5% (4% severas)
- Vómitos: 24,5% (3% severos)
- Diarrea: 40,6% (4% severa),
- Dolor abdominal: 7,3% (1% severo)
- Anorexia: 16,8%
- Estreñimiento: 9,8% (0,2% severo)
- Estomatitis: 41,8% (5,3% severa)
- Esofagitis: 1% (0,4% severa)
- Alteración del gusto: 10,1% (0,07% severa)
- Sangrado gastrointestinal: 1,4% (0,3% severo)

Tabla 19 - Eventos adversos gastrointestinales

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Náuseas: Todas	40,5	28,9	64
Severas*	4	3,3	5
Vómitos: Todas	24,5	16,5	45
Severos*	3	0,8	5
Diarrea: Todas	40,6	11,6	45,7
Severa*	4	1,7	6,2
Anorexia	16,8	19,0	8,5
Estreñimiento	9,8	6,6	14,3
Estomatitis: Todas	41,8	24,8	58,1
Severa*	5,3	1,7	7,8

\* Grado 3-4 según el NCI

• Neurológicos

Se presentaron signos y/o síntomas neurosensoriales de leves a moderados en el 50% de los pacientes. Se observaron síntomas neurosensoriales severos (parestesia, disestesia, dolor incluyendo ardor) en el 4,1% de las pacientes con cáncer de mama metastásico y generaron la interrupción del tratamiento en el 2%. Los eventos neuromotores (13,8% con un 4% severos) se caracterizaron principalmente por debilidad. Cuando se presentan estos síntomas, se debe ajustar la dosis. Si los síntomas persisten, se debe interrumpir el tratamiento (léase Posología).

Los pacientes que presentaron neurotoxicidad en los estudios clínicos y de los cuales se cuenta con la información de seguimiento sobre la resolución completa del evento, presentaron reversión espontánea de los síntomas con una mediana de 81 días desde la aparición (rango: 0 a 741 días).

Tabla 20 - Eventos adversos neurológicos

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Neurosensoriales: Todos	50	24	30,2
Severos*	4,1	0,8	0,4
Neuromotores: Todos	13,8	9,9	2,3
Severos*	4	2,5	0,4

\* Grado 3 según el NCI

• Cardiovasculares

Los eventos cardiovasculares consistieron en:

- Hipotensión (3,8%)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Disritmia (4,1%)
- Hipertensión (2,4%)
- Insuficiencia cardíaca (0,5%)

Tabla 21 - Eventos adversos cardiovasculares

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Hipotensión	3,8	1,7	0,4
Disritmia cardíaca: Todas	4,1	2,5	1,2
Severa	0,7	0	0
Insuficiencia cardíaca	0,5	0	2,3

• Hepáticos

En los pacientes tratados a 100 mg/m<sup>2</sup> como agente único, se observaron aumentos en los niveles séricos de AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN en menos del 5% de los pacientes.

Tabla 22 - Eventos adversos hepáticos

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Aumento de AST: Severo*	< 3,0	0	< 1,0
Aumento de ALT: Severo*	< 2,0	0	< 1,0
Aumento de bilirrubina: Severo*	< 5,0	< 2,0	< 2,5
Aumento de fosfatasa alcalina: Severo*	< 4,0	0	< 2,5

\* Grado 3-4 según el NCI

• Otros

- Alopecia (79% con 0,5% severa)
- Astenia (62,6% con 11,2% severa)
- Artralgias (8,6%)
- Mialgias (20%)
- Disnea (16,1% con 2,7% severa)
- Dolor generalizado o localizado (16,5% con 0,8% severo), incluyendo dolor de pecho (4,5% con 0,4% severo) sin afección cardíaca o respiratoria
- Reacciones en el lugar de infusión, en general leves en el 5,6% de los pacientes y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación e hinchazón de la vena.

Tabla 23 - Otros eventos adversos

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Alopecia	79	38	94,6
Astenia: Todas	62,6	48,8	54,7
Severa	11,2	12,4	8,1
Mialgia: Todas	20	5,8	8,5
Severa	1,4	0	0
Reacciones en el lugar de infusión	5,6	0	3,1
Dolor	16,5	10,7	17,1

En general, el patrón de eventos adversos observado en los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con doxorubicina es similar al de los tratados con Taxotere® como monoterapia.

Tratamiento combinado con Taxotere® en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama operable con ganglios positivos y ganglios negativos de alto riesgo

La siguiente tabla presenta los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (TEAE) observados durante el periodo de tratamiento en 744 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® cada 3 semanas en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.



Tabla 24 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes que reciben Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. (TAX 316)

75 mg/m <sup>2</sup> de Taxotere® + 50 mg/m <sup>2</sup> de doxorubicina + 500 mg/m <sup>2</sup> de ciclofosfamida n = 744		
Sistema corporal Evento adverso	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infección	29,2	3,2
Infección neutropénica	17,3	3,6
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>		
Anemia	92,1	4,2
Neutropenia	71,8	65,3
Trombocitopenia	39,5	2,0
Neutropenia febril	24,6	N/A
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		
Reacciones de hipersensibilidad	9,0	0,9
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>		
Anorexia	19,9	2,2
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Disgeusia	27,3	0,7
Neuropatía sensorial periférica	23,1	0,0
Neuropatía motora periférica	2,7	0,0
Síncope	0,4	0,0
Somnolencia	0,3	0,0
<i>Trastornos oculares</i>		
Conjuntivitis	3,8	0,0
Incremento de lacrimación	10,1	0,1
<i>Trastornos cardíacos</i>		
Arritmias cardíacas	2,8	0,3
<i>Trastornos vasculares</i>		
Oleadas de calor	21,4	0,9
Hipotensión	1,5	0,0
Flebitis	0,7	0,0
Linfedema	0,3	0,0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>		
Tos	3,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Náuseas	80,4	5,1
Estomatitis	68,4	7,1
Vómito	42,5	4,3
Diarrea	30,9	3,2
Estreñimiento	24,5	0,4
Dolor abdominal	6,5	0,5
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Alopecia	97,7	N/A
Trastorno de la piel	16,1	0,7
Trastornos de las uñas	18,4	0,4
<i>Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo</i>		
Mialgia	22,8	0,8
Artralgia	15,1	0,4
<i>Trastornos del seno y del sistema reproductivo</i>		
Amenorrea	26,2	N/A
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		
Astenia	79,2	11,0
Fiebre en ausencia de infección	36,6	N/A
Edema periférico	26,6	0,4
<i>Investigaciones</i>		
Aumento de peso	12,5	0,0
Disminución de peso	2,6	0,3

N/A = No aplica

- Fiebre e infección

Se observó fiebre en ausencia de infección en el 36,6% de los pacientes e infección en el 29,2% (G3/4: 3,2%) de los pacientes con TAC durante el periodo del estudio. No se observaron muertes debidas a sepsis durante el periodo del estudio.

- Eventos gastrointestinales

Además de los eventos gastrointestinales reflejados en la tabla anterior, se informó que 7 pacientes presentaron colitis/enteritis/perforación del intestino grueso. Dos de estos pacientes debieron interrumpir el tratamiento; no se presentaron muertes debidas a estos eventos durante el periodo del estudio.

- Eventos cardiovasculares

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el periodo del estudio se reportaron los siguientes eventos cardiovasculares emergentes por el tratamiento: arritmias, todos los grados (6,2%), hipotensión, todos los grados (1,9%) e Insuficiencia Cardíaca Congestiva (3,5%). Veintiseis pacientes del grupo con TAC presentaron Insuficiencia Cardíaca Congestiva durante el periodo del estudio, siendo reportados la mayoría de los casos en el periodo de seguimiento. La Insuficiencia Cardíaca Congestiva llevó a la muerte a 2 pacientes con TAC y a 4 pacientes con FAC. El riesgo de Insuficiencia Cardíaca Congestiva es mayor en el grupo con TAC en el primer año.

- Leucemia mieloide aguda (LMA)/Síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento al estudio TAX316, se presentó LMA en 3 de los 744 (0,4%) pacientes que recibieron Taxotere®, doxorubicina y ciclofosfamida y en 1 de los 736 (0,1%) pacientes que recibieron fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. Un paciente con TAC murió por LMA durante el periodo de seguimiento (tiempo medio de seguimiento de 8 años). El síndrome mielodisplásico se presentó en 2 de 744 pacientes (0.3%) que recibieron Taxotere®, doxorubicina y ciclofosfamida y en 1 de 736 pacientes (0.1%) que recibieron fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida.

- Otras reacciones persistentes

En el estudio TAX316, los eventos adversos más comunes que iniciaron durante el período de tratamiento y persistieron en el período de seguimiento en pacientes con TAC se describen en la tabla 23 (tiempo medio de seguimiento de 8 años). La mayoría de los eventos adversos que persistieron se resolvieron durante el período de seguimiento.

Tabla 25 – Reacciones persistentes en pacientes que recibieron Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAX316).

Taxotere®75mg/m <sup>2</sup> , Doxorubicina 50mg/m <sup>2</sup> y Ciclofosfamida 500mg/m <sup>2</sup>		
n = 744		
Sistema Corporal	Reacción persistente desde el período de tratamiento hasta el período de seguimiento	Reacción que continuó hasta el final del período de seguimiento
Evento Adverso	n (%)	n (%)
Alopecia	687 (92.3)	29 (3.9)
Astenia	236 (31.7)	29 (3.9)
Amenorrea	202 (27.2)	121 (16.3)
Linfedema	11 (1.5)	6 (0.8)
Edema Periférico	119 (16.0)	19 (2.6)
Neuropatía Sensorial Periférica	84 (11.3)	10 (1.3)

La siguiente tabla presenta los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (TEAE) observados durante el periodo de tratamiento en 532 pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos, que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® cada 3 semanas en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.





**Tabla 26 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes que reciben Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. (GEICAM 9805)**

	75 mg/m <sup>2</sup> de Taxotere® + 50 mg/m <sup>2</sup> de doxorubicina + 500 mg/m <sup>2</sup> de ciclofosfamida n = 532	
Sistema corporal Evento adverso	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infección	15,4	1,1
Infección neutropénica	6,6	1,3
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>		
Anemia	94,7	1,3
Neutropenia	71,1	50,8
Trombocitopenia	12,0	1,1
Neutropenia febril	9,6	N/A
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		
Hipersensibilidad	3,6	0,2
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>		
Anorexia	16,2	0,6
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Disgeusia	15,8	0,6
Neuropatía sensorial periférica	14,7	0,2
Neuropatía motora periférica	2,3	0
Síncope	0,6	0
Neurotoxicidad	0,6	0
Somnolencia	0,2	0
<i>Trastornos oculares</i>		
Conjuntivitis	20,1	0,2
Incremento de lacrimación	5,1	0
<i>Trastornos cardíacos</i>		
Arritmias cardíacas	2,1	0,2
<i>Trastornos vasculares</i>		
Oleadas de calor	13,3	0
Hipotensión	0,8	0
Flebitis	1,1	0
Linfedema	0,8	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>		
Tos	2,1	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Náuseas	70,7	4,9
Estomatitis	54,5	4,5
Vómito	54,3	4,1
Diarrea	26,3	3,6
Estreñimiento	19,7	0,8
Dolor abdominal	12,0	0,2
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Alopecia	95,3	0,2
Trastorno de la piel	16,5	0,6
Trastornos de las uñas	19,7	0,6
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>		
Mialgia	19,4	0,6
Artralgia	16,4	0
<i>Trastornos del seno y del sistema reproductivo</i>		
Amenorrea	20,3	N/A
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		
Astenia	79,2	11,0
Pirexia*	17,9	N/A
Edema periférico	16,4	0
<i>Investigaciones</i>		
Aumento de peso	3,4	0
Disminución de peso	0,8	0

\*Pirexia: fiebre en ausencia de infección  
N/A = No aplica

La siguiente tabla muestra que la incidencia de neutropenia grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en los pacientes que recibieron profilaxis primaria con G-CSF después de que se indicara como obligatoria en el grupo TAC.

**Tabla 27 - Complicaciones neutropénicas en los pacientes que recibieron TAC con o sin profilaxis primaria con G-CSF (GEICAM 9805)**

	Sin profilaxis primaria con G-CSF (n=111) n (%)	Con profilaxis primaria con G-CSF (n=421) n (%)
Neutropenia (Grado 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febril	28 (25,2)	23 (5,5)
Infección neutropénica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infección neutropénica (Grado 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 532 pacientes tratados con TAC, 28,2% experimentó eventos severos y TEAE. Se realizaron reducciones de la dosis debido a toxicidad hematológica en el 1,5% de los ciclos. El 4,7 por ciento de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos; la fiebre con ausencia de infección y la neutropenia fueron los motivos más comunes de los abandonos. No hubo pacientes fallecidos dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del tratamiento en estudio. No se consideró a ninguna muerte como relacionada con TM.

#### Fiebre e infección

No se observaron muertes debido a sepsis.

#### Eventos gastrointestinales

No se informaron casos de colitis/enteritis/perforación de intestino grueso. En la tabla anterior se reflejan otros eventos gastrointestinales.

#### Eventos cardiovasculares

Tres pacientes (0,6%) desarrollaron insuficiencia cardiaca congestiva durante el período de seguimiento. Al final del período de seguimiento (tiempo medio de seguimiento de 10 años y 5 meses) ningún paciente presentó ICC en el brazo donde se efectuó la TAC y 1 paciente murió debido a cardiomiopatía dilatada.

#### Leucemia aguda / Síndrome mielodisplásico

Durante el periodo de seguimiento (mediana de seguimiento de 10 años y 5 meses), se presentó leucemia aguda en 1 de 532 (0,2%) pacientes tratados con TAC. No se informaron casos en los pacientes que recibieron FAC. No hubo pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico en ninguno de los grupos de tratamiento.

#### Otras reacciones persistentes

En el estudio GEICAM 9805 los eventos adversos más comunes que comenzaron durante el período de tratamiento y persistieron durante el período de seguimiento en pacientes con TAC se describen en la tabla 26 (tiempo medio de seguimiento de 10 años y 5 meses). La mayoría de los eventos adversos que persistieron se resolvieron durante el período de seguimiento.

Tabla 28 – Reacciones persistentes en pacientes que recibieron Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (GEICAM 9805).

Taxotere®75mg/m <sup>2</sup> , Doxorubicina 50mg/m <sup>2</sup> y Ciclofosfamida 500mg/m <sup>2</sup>		
n = 532		
Sistema Corporal	Reacción persistente desde el período de tratamiento hasta el período de seguimiento	Reacción que continuó hasta el final del período de seguimiento
Evento Adverso	n (%)	n (%)
Alopecia*	49 (9.2)	3 (0.6)
Astenia	12 (2.3)	2 (0.4)
Amenorrea	18 (3.4)	7 (1.3)
Linfedema	5 (0.9)	4 (0.8)
Edema Periférico	4 (0.8)	0 (0)
Neuropatía Sensorial Periférica	10 (1.9)	3 (0.6)

\*La alopecia relacionada con el medicamento del estudio inició o empeoró durante el período de seguimiento en 42 pacientes (7,9%).

#### Tratamiento combinado con Taxotere® y capecitabina para el cáncer de mama

En la terapia combinada de Taxotere®+capecitabina los efectos no deseados más frecuentes relacionados con el tratamiento ( $\geq 5\%$ ) informados en un estudio fase III en pacientes con cáncer de mama que fracasaron con el tratamiento con antraciclina se presentan en la siguiente tabla.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tabla 29 - Resumen de los eventos adversos al menos remotamente relacionados informados en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con terapia combinada de Taxotere® y capecitabina.**

Evento adverso	capecitabina con docetaxel (n = 251)	
	Total %	Grado 3 / 4 %
<i>Gastrointestinales</i>		
Estomatitis	67	18
Diarrea	64	14
Náuseas	43	6
Vómitos	33	4
Estreñimiento	14	1
Dolor abdominal	14	2
Dispepsia	12	-

Dolor abdominal superior	9	-
Sequedad bucal	5	-
<i>Piel y subcutáneo</i>		
Síndrome mano-pie*	63	24
Alopecia	41	6
Trastornos de las uñas	14	2
Dermatitis	8	-
Exantema	8	< 1
Decoloración de las uñas	6	-
<u>Onicolisis</u>	5	1
<i>General</i>		
Astenia	23	3
Pirexia	21	1
Fatiga	21	4
Debilidad	13	1
Dolor en extremidades	9	< 1
Letargo	6	-
Dolor	6	-
<i>Neurológicos</i>		
Alteración del gusto	15	< 1
Parestesia	11	< 1
Mareos	9	-
Dolor de cabeza	7	< 1
Neuropatía periférica	5	-
<i>Metabolismo</i>		
Ánorexia	12	1
Disminución del apetito	10	-
Deshidratación	8	2
Disminución de peso	6	-
<i>Ojos</i>		
Aumento de la lacrimación	12	-
<u>Musculoesqueléticos</u>		
Mialgia	14	2
Artralgia	11	1
Dolor de espalda	7	1

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Cardiovasculares</i>		
Edema de extremidades inferiores	14	1
<i>Respiratorios</i>		
Dolor de garganta	11	2
Disnea	7	1
Tos	6	< 1
Epistaxis	5	< 1
<i>Infección</i>		
Candidiasis oral	6	< 1

Tabla 30 – Las anomalías de laboratorio grado 3 y 4 frecuentes fueron:

Evento adverso	capecitabina con docetaxel (n = 251)
Anormalidades de laboratorio (de acuerdo con NCI/CTC)	Grado 3 / 4 %
Neutropenia	63
Anemia	10
Trombocitopenia	3
<u>Hiperbilirubinemia</u>	9

Tratamiento combinado con Taxotere® y trastuzumab para el cáncer de mama

La siguiente tabla presenta los eventos adversos (todos los grados), que se informaron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con Taxotere® y trastuzumab para el cáncer de mama metastásico:

Tabla 31 - Tabla que presenta los eventos adversos (todos los grados), que se informaron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con Taxotere® y trastuzumab para el cáncer de mama metastático

Sistema corporal	Evento adverso	Taxotere® más trastuzumab n = 92 (%)
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración	Astenia	45
	Fatiga	24
	Inflamación de las mucosas	23
	Pirexia	29
	Dolor	12
	Letargo	7
	Dolor en el pecho	11
	Enfermedad seudogripal	12
Piel y trastornos del tejido subcutáneo	Escalofríos violentos	11
	Alopecia	67
	Trastornos de las uñas	17
	Exantema	24
	Eritema	23
Retención de líquidos	Edema periférico	40
	Aumento de peso	15
	Linfedema	11
	Náuseas	43
	Diarrea	43
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	29
	Estreñimiento	27
	Estomatitis	20
	Dolor abdominal	12
Trastornos del sistema nervioso	Dispepsia	14
	Parestesia	32
	Dolor de cabeza	21
	<u>Disgeusia</u>	14
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Hipoestesia	11
	Neutropenia febril* o septicemia neutropénica	23

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Rinofaringitis	15
Muculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo	Mialgia	27
	Artralgia	27
	Dolor en extremidades	16
	Dolor de espalda	10
	Dolor de huesos	14
	Tos	13
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	14
	Dolor faringolaríngeo	16
	Epistaxis	18
	Rinorrea	12
	Conjuntivitis	12
Trastornos oculares		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	22
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	11
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Toxicidad en uñas	11

<sup>a</sup> Estas cifras incluyen pacientes con términos preferidos de "neutropenia febril", "sepsis neutropénica" o "neutropenia" que se asociaron con fiebre (y uso antibiótico).

Hubo una mayor incidencia de Reacciones Adversas Severas (SAE) (40% versus 31%) y Eventos Adversos (EA) grado 4 (34% versus 23%) en el grupo de terapia combinada en comparación con la monoterapia con Taxotere®.

- Toxicidad cardíaca

Se informó insuficiencia cardíaca sintomática en el 2,2% de los pacientes que recibieron Taxotere® más trastuzumab en comparación con el 0% de los pacientes que recibieron Taxotere® solo. En el grupo tratado con Taxotere® más trastuzumab, el 64% había recibido previamente una antraciclina como tratamiento adyuvante, en comparación con el 55% del grupo tratado con docetaxel solo.

- Toxicidad hematológica

Se informó neutropenia grado 3/4 en el 32% de los pacientes que recibieron Taxotere® más trastuzumab.

1.4 Tratamiento combinado con Taxotere® para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que recibieron ya sea AC TH o TCH

**Tabla 32 - Eventos adversos (AEs) relacionados con el tratamiento en estudio, que se presentaron en cualquier momento durante el estudio: población de seguridad (incidencia ≥ 5% de AE no cardíacos; incidencia ≥ 1% de AE cardíacos)**

Evento adverso (términos de NCI-CTC)	AC-TH n = 1.068		TCH n = 1.056	
	General n (%)	Grado 3/4 n (%)	General n (%)	Grado 3/4 n (%)
Alopecia	1.047 (98,0)	0	1.012 (95,8)	0
Hemoglobina <sup>b</sup>	1.036 (97,0)	34 (3,2)	1.017 (96,3)	61 (5,8)
Náuseas	931 (87,2)	57 (5,3)	853 (80,8)	49 (4,6)
Leucocitos <sup>b</sup>	929 (87,0)	643 (60,2)	877 (83,0)	507 (48,0)
Neutrófilos <sup>b</sup>	922 (86,3)	761 (71,3)	859 (81,3)	696 (65,9)
Fatiga	868 (81,3)	71 (6,6)	849 (80,4)	73 (6,9)
Estomatitis/faringitis	694 (65,0)	32 (3,0)	547 (51,8)	15 (1,4)
Vómitos	591 (55,3)	68 (6,4)	416 (39,4)	32 (3,0)
	General n (%)	Grado 3/4 n (%)	General n (%)	Grado 3/4 n (%)
SGPT (ALT) <sup>b</sup>	579 (54,2)	19 (1,8)	561 (53,1)	25 (2,4)
Retención de líquidos <sup>b, c</sup>	558 (52,2)	16 (1,5)	539 (51,0)	15 (1,4)
Mialgia	544 (50,9)	52 (4,9)	353 (33,4)	15 (1,4)
Diarrea	484 (45,3)	55 (5,1)	589 (55,8)	52 (4,9)
Neuropatía sensorial	478 (44,8)	20 (1,9)	316 (29,9)	6 (0,6)
SGOT (AST) <sup>a</sup>	454 (42,5)	9 (0,8)	401 (38,0)	11 (1,0)
Artralgia	424 (39,7)	32 (3,0)	230 (21,8)	11 (1,0)
Cambios en las uñas	423 (39,6)	0	246 (23,3)	0
Plaquetas <sup>b</sup>	350 (32,8)	13 (1,2)	667 (63,2)	57 (5,4)
Menstruación irregular	311 (29,1)	213 (19,9)	340 (32,2)	226 (21,4)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alteración del gusto	290 (27,2)	0	312 (29,5)	0
Estreñimiento	289 (27,1)	10 (0,9)	232 (22,0)	6 (0,6)
Exantema/descamación	277 (25,9)	14 (1,3)	241 (22,8)	4 (0,4)
Sofocos/rubor	230 (21,5)	0	192 (18,2)	0
Lagrimo	228 (21,3)	3 (0,3)	109 (10,3)	0
Fosfatasa alcalina <sup>b</sup>	206 (19,3)	3 (0,3)	215 (20,4)	3 (0,3)
Anorexia	205 (19,2)	5 (0,5)	222 (21,0)	5 (0,5)
Dispepsia/ardor estomacal	203 (19,0)	3 (0,3)	211 (20,0)	4 (0,4)
Dolor de cabeza	175 (16,4)	6 (0,6)	160 (15,2)	3 (0,3)

Disnea	166 (15,5)	16 (1,5)	157 (14,9)	18 (1,7)
Aumento de peso	159 (14,9)	3 (0,3)	154 (14,6)	2 (0,2)
Infección sin neutropenia	135 (12,6)	20 (1,9)	98 (9,3)	16 (1,5)
Dolor o cólico abdominal	132 (12,4)	4 (0,4)	141 (13,4)	5 (0,5)
Insomnio	119 (11,1)	1 (0,1)	93 (8,8)	0
Neutropenia febril	116 (10,9)	116 (10,9)	103 (9,8)	103 (9,8)
Fiebre (sin neutropenia)	116 (10,9)	4 (0,4)	70 (6,6)	3 (0,3)
Reacción alérgica/hipersensibilidad	105 (9,8)	15 (1,4)	139 (13,2)	26 (2,5)
Dolor de huesos	104 (9,7)	4 (0,4)	67 (6,3)	1 (0,1)
Infección con neutropenia grado 3/4	98 (9,2)	98 (9,2)	81 (7,7)	81 (7,7)
Dolor <sup>d</sup>	86 (8,1)	4 (0,4)	57 (5,4)	0
Conjuntivitis	86 (8,1)	0	35 (3,3)	0
Mareos / aturdimiento	78 (7,3)	7 (0,7)	70 (6,6)	4 (0,4)
Creatinina <sup>b</sup>	72 (6,7)	5 (0,5)	102 (9,7)	6 (0,6)
Reacción cutánea en manos/pies	72 (6,7)	15 (1,4)	29 (2,7)	0
Epistaxis	72 (6,7)	0	104 (9,8)	4 (0,4)
Pérdida de peso	71 (6,6)	0	56 (5,3)	1 (0,1)
Sequedad en la piel	69 (6,5)	0	41 (3,9)	0
Tos	66 (6,2)	2 (0,2)	36 (3,4)	0
Rinitis <sup>d</sup>	64 (6,0)	1 (0,1)	47 (4,5)	0

	General n (%)	Grado 3/4 n (%)	General n (%)	Grado 3/4 n (%)
Escalofríos violentos, escalofríos	63 (5,9)	0	54 (5,1)	0
Infección con recuentos de glóbulos blancos desconocido	59 (5,5)	59 (5,5)	38 (3,6)	38 (3,6)
Neuropatía motora	57 (5,3)	4 (0,4)	38 (3,6)	3 (0,3)
Bilirrubina <sup>b</sup>	54 (5,1)	4 (0,4)	61 (5,8)	4 (0,4)
Reacción en el lugar de la inyección	50 (4,7)	1 (0,1)	61 (5,8)	2 (0,2)
Sequedad bucal	43 (4,0)	0	29 (2,7)	0
Función ventricular izquierda	37 (3,5)	5 (0,5)	15 (1,4)	1 (0,1)
Palpitaciones	36 (3,4)	0	47 (4,5)	0
Taquicardia sinusal	19 (1,8)	0	23 (2,2)	0
Hipotensión	10 (0,9)	0	13 (1,2)	2 (0,2)

AC-TH = doxorubicina y ciclofosfamida, seguido de Taxotere® en combinación con trastuzumab. TCH= Taxotere® en combinación con trastuzumab y [carboplatino](#).

<sup>b</sup> Independientemente de la causalidad

<sup>c</sup> Los Eventos adversos de retención de líquidos se definen como "solo edema", o "solo aumento de peso", o "solo edema pulmonar", o "edema y aumento de peso", o "edema y edema pulmonar", o "edema + aumento de peso + edema pulmonar". "Retención de líquidos" corresponde al [término](#) "edema" de la NCI-CTC.

<sup>d</sup> Término COSTART.

La incidencia acumulativa a los 3 años de todos los eventos cardíacos sintomáticos fue 2,36% y 1,16% en los grupos de AC TH y TCH, respectivamente (versus 0,52% en el grupo de control de AC T). La incidencia acumulativa a los 3 años de eventos de ICC (grado 3 o 4) fue 1,9% y 0,4% en los grupos de AC TH y TCH, respectivamente (versus 0,3% en el grupo de control de AC T).

### Tratamiento combinado con Taxotere® en cáncer pulmonar de células no-pequeñas

A continuación se muestran los eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes. En esta tabla se incluyen los datos de seguridad de un total de 807 pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas irresecable estadios IIIB o IV y sin antecedentes de quimioterapia previa que fueron tratados en los grupos de terapia combinada con Taxotere® de un estudio controlado aleatorizado, abierto, de tres grupos. Estas reacciones se describen mediante los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI y se consideran como posible o probablemente relacionados con el tratamiento en estudio, excepto las toxicidades hematológicas o si se indica lo contrario.



**Tabla 33 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que están recibiendo Taxotere® en combinación con Cisplatino (Cis) o Carboplatino (Cb)**

Evento adverso	Taxotere®75 + Cis 75 n = 406 %	Taxotere®75 + Cb (AUC 6 mg/mL.min) n = 401 %
Hematología		
<u>Neutropenia<sup>c</sup></u>		
Todas	91,1	85,8
Grado 3/4	74,8	74,4
Anemia		
Todas	88,6	89,5
Grado 3/4	6,9	10,5
<u>Trombocitopenia<sup>c</sup></u>		
Todas	14,9	25,1
Grado 3/4	2,7	7,0
Infección		

Todas	14,3	19,5
Grado 3/4	5,7	7,7
Fiebre en ausencia de infección		
Todas	17,2	16,5
Grado 3/4	1,2	0,5
<u>Neutropenia febril<sup>c</sup></u>	4,9	3,7
Reacción de <u>hipersensibilidad<sup>a</sup></u>		
Todas	10,6	10,2
Grado 3/4	2,5	2,0
Cutáneas		
Trastornos de las <u>uñas<sup>b</sup></u>		
Todas	13,3	9,7
Todos los AE severos	0,7	0,0
Piel		
Todas	11,1	14,0
Grado 3/4	0,2	0,2
Retención de líquidos <sup>b</sup>		
Todas	25,9	18,7
Todos los AE severos	0,7	1,0
Gastrointestinales		
Náuseas/Vómitos		
Todas	73,9	55,6
Grado 3/4	12,1	7,0
Diarrea		
Todas	41,1	29,7
Grado 3/4	6,4	4,5
<u>Anorexia<sup>b</sup></u>		
Todas	28,8	19,7
Todos los AE severos	4,9	2,5
Estomatitis		
Todas	23,4	24,7
Grado 3/4	2,0	0,2
Estreñimiento	9,4	6,5
Neurológicos		
Neurosensoriales		

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todas	40,4	22,9
Grado 3/4	3,7	0,7
Neuromotores		
Todas	12,8	10,2
Grado 3/4	2,0	2,0
Otros		
Alopecia		
Todas	73,6	68,3
Grado 3	0,7	1,0
Astenia <sup>g</sup>		
Todas	51,5	45,9
Todos los AE severos	9,9	6,7
Mialgia <sup>h</sup>		
Todas	13,8	12,2
Todos los AE severos	0,5	0,5
Reacciones en el lugar de la infusión	6,2	6,7
Dolor	5,4	6,2

<sup>g</sup> Reemplaza el término "Alergia" del NCI

<sup>h</sup> Término COSTART y sistema de graduación

<sup>c</sup> Se presentan las incidencias independientemente de la relación

<sup>g</sup> Los ciclos en los que los pacientes recibieron G-CSF se consideraron como no evaluables para neutropenia, a menos que la neutropenia fuera igual a Grado 4.

### Tratamiento combinado con Taxotere® en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración

Los siguientes datos se basan en la experiencia de 332 pacientes, que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® cada 3 semanas en combinación con la dosis de 5mg de prednisona o prednisolona por vía oral dos veces al día (TAX 327).

Tabla 34 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes con cáncer de próstata que recibieron Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona (TAX 327)

Evento adverso	75 mg/m <sup>2</sup> de Taxotere® cada 3 semanas + 5 mg de prednisona (o prednisolona) dos veces al día n = 332 %	
	Todos	G 3/4
Anemia	66,5	4,9
Infección	12,0	3,3
Neutropenia	40,9	32,0
Trombocitopenia	3,4	0,6
Neutropenia febril	2,7	-
Epistaxis	3,0	0,0
Reacciones alérgicas	6,9	0,6
Retención de líquidos	24,4	0,6
Neuropatía sensorial	27,4	1,2
Neuropatía motora	3,9	0,0
Alopecia	65,1	-
Cambios en las uñas	28,3	0,0
Exantema/Descamación	3,3	0,3
Náuseas	35,5	2,4
Diarrea	24,1	1,2
Estomatitis/Faringitis	17,8	0,9
Alteración del gusto	17,5	0,0

Vómitos	13,3	1,2
Anorexia	12,7	0,6
Tos	1,2	0,0
Disnea	4,5	0,6
Función ventricular izquierda	3,9	0,3
Fatiga	42,8	3,9
Mialgia	6,9	0,3
Lagrimeo	9,3	0,6
Artralgia	3,0	0,3

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





## Tratamiento combinado con Taxotere® en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado de alto riesgo o cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas

Los datos de la siguiente tabla se basan en la experiencia de 545 pacientes, que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® cada 3 semanas en combinación con prednisona o prednisolona y cuidados estándar (STAMPEDE – MRC PR08).

Tabla 35 - Eventos adversos independientes de la relación causal, con una incidencia reportada >5%, en pacientes con cáncer de próstata que recibieron Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona y cuidados estándar, tanto en poblaciones metastásicas como no metastásicas (STAMPEDE – MRC PR08)

Sistema Efecto Adverso	Taxotere® 75mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas + 10 mg diarias de prednisona (o prednisolona) n=545 %	
	Todos los grados	G>3
<i>Sangre/Médula Espinal</i> Neutropenia	19	12
<i>Sanguíneo y linfático</i> Anemia	30	0
Neutropenia febril	15	15
<i>Reacciones alérgicas</i> Hipersensibilidad	9	1
<i>Desórdenes endocrinos</i> Sofocos	61	1
Impotencia	31	3
<i>Metabólico y nutricional</i> Anorexia	9	0
<i>Psiquiátrico</i> Insomnio	24	1
<i>Sistema Nervioso</i> Dolor de cabeza	11	0
Mareos	9	0
<i>Ocular</i> Visión borrosa	6	0
<i>Respiratorio</i> Disnea	16	1
Tos	11	0
Infección del tracto respiratorio superior	10	1
<i>Desórdenes gastrointestinales</i> Diarrea	35	3
Estomatitis	28	0
Estreñimiento	27	0
Nauseas	24	0
Dispepsia	22	0
Dolor abdominal	14	0
Flatulencia	10	0
Vómitos	9	1
<i>Desórdenes hepáticos</i> Aumento de la ALT	7	0
<i>Toxicidad de piel</i> Cambio en uñas	41	1
Rash	8	0
<i>Musculoesquelético</i> Dolor de huesos	17	1
Dolor generalizado	16	0
Artralgia	13	0
Mialgia	13	0
<i>Renal</i> Micción frecuente	28	0
<i>Trastornos generales</i> Letargia	70	2
Síntomas parecidos a la gripe	11	0
Astenia	10	0
Fiebre	8	1
Candidiasis oral	8	0
<i>Edema periférico</i> Retención de líquidos	17	0

El análisis se realizó según el tratamiento real iniciado (independiente del brazo asignado del estudio).

El peor grado de eventos adversos durante los primeros 6 meses del estudio fueron reportados.

## Tratamiento combinado con Taxotere® en el adenocarcinoma gástrico

Los datos de la siguiente tabla se basan en la experiencia de 221 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado y sin antecedentes de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada, que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 36 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con adenocarcinoma gástrico que están recibiendo Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo. (TAX 325)

Evento adverso	75 mg/m <sup>2</sup> de Taxotere® +75 mg/m <sup>2</sup> de cisplatino+750 mg/m <sup>2</sup> de 5-fluorouracilo n = 221	
	Todos %	Grado 3/4 %
Anemia	96,8	18,2
Neutropenia	95,5	82,3
Fiebre con ausencia de infección	30,8	1,8
Trombocitopenia	25,5	7,7
Infección	16,7	12,7
Neutropenia febril	15,9	N/D
Infección neutropénica	14,1	N/D
Reacciones alérgicas	9,0	1,8
Retención de líquidos	14,9	0,0
Letargo	56,1	18,6
Neurosensoriales	38,0	7,7

Neuromotores	6,3	1,8
Mareos	8,1	2,7
Alopecia	66,5	5,0
Exantema/prurito	8,1	0,5
Cambios en las uñas	8,1	0,0
Descamación de la piel	1,8	0,0
Náuseas	71,9	14,5
Vómitos	61,1	14,5
Anorexia	44,8	10,4
Estomatitis	59,3	20,8
Diarrea	74,7	19,5
Estreñimiento	10,0	0,9
Esofagitis/disfagia/odinofagia	9,0	0,9
Dolor/cólico gastrointestinal	7,7	1,4
Disritmias cardíacas	1,8	0,9
Lagrimo	8,1	0,0
Alteración de la audición	4,1	0,0

- Neutropenia febril o infección neutropénica

Se presentó neutropenia febril y/o infección neutropénica en el 28,6% de los pacientes, independientemente del uso de G-CSF. Se utilizó G-CSF como profilaxis secundaria en solamente el 18,6% de los pacientes (10% de los ciclos) del grupo de TCF. La neutropenia febril y/o infección neutropénica se presentó con una incidencia menor; el 12,2% cuando los pacientes recibieron profilaxis con G-CSF y el 26,9% sin profilaxis con G-CSF.

Tratamiento combinado con Taxotere® en el cáncer de cabeza y cuello

La siguiente tabla resume los datos de seguridad obtenidos en 174 pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN) localmente avanzado inoperable, que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.



Tabla 37 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clinicamente importantes en pacientes con SCCHN que están recibiendo Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo. (TAX 323):

Evento adverso	75 mg/m <sup>2</sup> de Taxotere® + 75 mg/m <sup>2</sup> de cisplatino + 750 mg/m <sup>2</sup> de 5-fluorouracilo n=174	
	Todos %	Grado 3/4 %
Neutropenia	93,1	76,3
Anemia	89,1	9,2
Trombocitopenia	23,6	5,2
Infección	15,5	6,3
Fiebre con ausencia de infección	14,4	0,6
Infección neutropénica	11,0	0
Neutropenia febril*	5,2	0
Alergias	2,9	0
Retención de líquidos	20,1	0
Edema solamente	12,6	0
Aumento de peso solamente	5,7	0
Letargo	37,9	3,4
Neurosensoriales	16,7	0,6
Mareos	1,1	
Alopecia	79,9	10,9
Exantema/prurito	8,6	0
Secedad en la piel	5,2	0
Descamación	4,0	0,6
Náuseas	43,7	0,6
Estomatitis	42,0	4,0
Diarrea	29,3	2,9
Vómitos	25,9	0,6
Anorexia	15,5	0,6
Estreñimiento	6,9	0
Esofagitis/disfagia/odinofagia	5,7	0,6
Dolor/cólico gastrointestinal	5,2	-
Ardor estomacal	4,0	-
Sangrado gastrointestinal	1,1	0,6
Alteración del gusto y del olfato	10,3	-
Disritmia cardíaca	0,6	0,6
Isquemia miocárdica	1,7	1,7
Venoso	1,1	1,1
Mialgia	6,3	0,6
Dolor asociado a cáncer	1,1	0,6
Lagrimo	1,7	0
Conjuntivitis	1,1	0
Alteración de la audición	5,7	0
Pérdida de peso	9,8	0

\* Neutropenia febril: fiebre concomitante grado ≥ 2 con neutropenia grado 4 que requiere antibióticos i.v. y/u hospitalización.

La siguiente tabla resume los datos de seguridad obtenidos en 251 pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.



Tabla 38 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con SCCHN que están recibiendo Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo. (TAX 324)

Evento adverso	75mg/m <sup>2</sup> de Taxotere® + 100mg/m <sup>2</sup> de cisplatino + 1000mg/m <sup>2</sup> de 5-fluorouracilo n=251	
	Todos %	Grado 3/4 %
Neutropenia	94,8	83,5
Anemia	90,0	12,4
Trombocitopenia	27,5	4,0
Infección	13,1	3,6
Fiebre con ausencia de infección	26,3	3,6
Infección neutropénica	6,5	N/D
Neutropenia febril*	12,1	N/D
Alergias	0,4	0,0
Retención de líquidos	13,1	1,2
Edema solamente	12,0	1,2
Aumento de peso solamente	0,4	0,0

Letargo	58,6	4,0
Neurosensoriales	11,6	1,2
Neuromotores	7,2	0,4
Mareos	9,6	2,0
Alopecia	67,7	4,0
Exantema/prurito	12,7	0,0
Sequedad en la piel	2,8	0,4
Descamación	2,0	0,0
Náuseas	75,7	13,9
Estomatitis	64,5	20,7
Diarrea	42,2	6,8
Vómitos	56,2	8,4
Anorexia	37,8	12,0
Estreñimiento	13,9	0,4
Esofagitis/disfagia/odinofagia	21,9	12,0
Dolor/cólico gastrointestinal	6,0	1,2
Ardor estomacal	8,8	0,8
Sangrado gastrointestinal	2,0	0,4
Alteración del gusto y del olfato	19,5	0,4
Disritmia cardíaca	3,2	0,2
Isquemia de miocardio	0,8	0,8
Trastorno venoso	0,8	0,4
Mialgia	5,2	0,4
Dolor asociado a cáncer	3,2	1,2
Lagrimo	1,6	0,0
Conjuntivitis	0,8	0,0

Alteración de la audición	11,2	1,2
Pérdida de peso	11,2	0,0

Los TEAEs clínicamente importantes se determinaron con base en la frecuencia, severidad e impacto clínico del evento adverso.  
\* Neutropenia febril: fiebre concomitante grado  $\geq 2$  con neutropenia grado 4 que requiere antibióticos Lx, y/u hospitalización.

### Experiencias poscomercialización

- Hipersensibilidad

Se han informado muy raros casos de choque anafiláctico. Muy rara vez estos casos dieron como resultado un desenlace fatal en los pacientes que recibieron premedicación.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad al docetaxel con un desenlace potencialmente fatal (frecuencia desconocida) en pacientes que previamente han experimentado reacciones de hipersensibilidad al paclitaxel.

- Cutáneas

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Casos de lupus eritematoso cutáneo, erupciones vesiculares como eritema multiforme, casos de reacciones adversas severas de la piel como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada han sido reportados con docetaxel. Cambios pseudo-esclerodérmicos generalmente precedidos por linfodema periférico han sido reportados con docetaxel. En algunos casos múltiples factores como infecciones concomitantes, medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos.

Se han reportado casos de alopecia permanente (frecuencia desconocida).

- Retención de líquidos

Rara vez se han informado deshidratación y edema pulmonar.

- Gastrointestinales

Se han reportado casos de enterocolitis (frecuencia desconocida), incluyendo colitis, colitis isquémica y enterocolitis neutropénica, con un desenlace potencialmente fatal (frecuencia desconocida).

Se han informado raras apariciones de deshidratación que han sido reportadas como consecuencia de eventos gastrointestinales incluyendo enterocolitis y perforación gastrointestinal. Se han informado raros casos de íleo y obstrucción intestinal.

- Neurológicos

Se han observado raros casos de convulsiones o pérdida de la conciencia transitoria con la administración de docetaxel. Estas reacciones a veces se presentan durante la infusión del medicamento.

- Cardiovasculares

Se han informado raras apariciones de eventos tromboembólicos venosos e infarto de miocardio.

Arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular (frecuencia desconocida), algunas veces fatal, ha sido reportada en pacientes tratados con docetaxel en combinación con regímenes que incluyen doxorubicina, 5-fluoracilo y/o ciclofosfamida.

- Hepáticos

Se han informado muy raros casos de hepatitis, a veces fatal principalmente en los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes.

- Trastornos del oído y del laberinto

Se han informado raros casos de ototoxicidad, trastornos de la audición y/o pérdida de la audición, incluyendo casos asociados a otros medicamentos ototóxicos.

- Trastornos de los ojos

Se han informado raros casos de lacrimación con o sin conjuntivitis y muy rara vez casos de obstrucción del conducto lagrimal que generaron excesivo lagrimeo principalmente en los pacientes que reciben otros agentes antitumorales concomitantemente.

Se han informado raros casos de trastornos visuales transitorios (destellos, fotonozos, escotomas) característicamente durante la infusión del medicamento y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Fueron reversibles con la interrupción de la infusión.

Se han reportado casos de edema macular cistoide en pacientes tratados con docetaxel y con otros taxanos.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Se han reportado raramente síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía/neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria y fenómeno de recuerdo de la radiación, y pueden estar asociados con un desenlace fatal. Se

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



han informado raros casos de neumonitis por radiación en los pacientes que reciben radioterapia concomitante.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de la inyección

La reacción de memoria en el sitio de la inyección (reacción recurrente de la piel en el lugar de anterior extravasación al administrar docetaxel en un sitio diferente) se ha observado en el lugar de anterior extravasación (frecuencia desconocida).

- Trastornos sanguíneos y linfáticos

Se ha informado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo en asociación a sepsis o falla multiorgánica.

- Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)

Se ha reportado la aparición de segundas neoplasias malignas primarias (frecuencia desconocida), incluyendo linfoma no Hodgkin y cáncer renal, asociadas a docetaxel cuando éste se utiliza en combinación con otros tratamientos anticancerígenos que se sabe están asociados con segundas neoplasias malignas primarias. Se ha reportado leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (frecuencia desconocida) en estudios clínicos de vital importancia para cáncer de mama que utilizan el régimen TAC.

- Trastornos renales y urinarios

Se han informado insuficiencia renal y falla renal, la mayoría de estos casos estuvieron asociados a medicamentos nefrotóxicos concomitantes.

- Trastornos del metabolismo y la nutrición

Casos de desequilibrio electrolítico han sido reportados. Se han reportado casos de hiponatremia, generalmente asociados con deshidratación, vómito y neumonía. Se observó hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, usualmente en asociación con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea.

#### Nuevas interacciones

El uso concomitante de Taxotere® con inhibidores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo: Ketoconazole, Itraconazole, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, y voriconazole) debe ser considerado.

- Pacientes de edad avanzada

Un análisis de los datos de seguridad en los pacientes de más de 60 años de edad tratados con terapia combinada de Taxotere®+capecitabina mostró un aumento en la incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento, eventos adversos serios relacionados con el tratamiento y abandonos prematuros del tratamiento debido a eventos adversos en comparación con los pacientes menores de 60 años de edad.

La proporción de pacientes de edad avanzada fue 5,5% y 6,6% en los regímenes AC TH y TCH, respectivamente, y es demasiado limitada para permitir extraer conclusiones acerca de los eventos adversos que se presentan según la edad (<65 años versus ≥65 años).

En un estudio realizado en pacientes con NSCLC que nunca recibieron quimioterapia previa (TAX 326), 148 pacientes del grupo tratado con Taxotere®+cisplatino tenían 65 años de edad o más, y 15 pacientes tenían 75 años de edad y más; no se observaron diferencias generales en la efectividad cuando los pacientes mayores fueron comparados con los pacientes de menor edad. En los pacientes de edad avanzada del grupo tratado con Taxotere®+cisplatino, hubo una tendencia a presentar más diarrea y neurotoxicidad grado 3/4 (ambas fueron más frecuentes y severas) en comparación con el grupo tratado con vinorelbina+cisplatino.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el grupo tratado con Taxotere®+carboplatino, 114 pacientes tenían 65 años de edad o más, y 15 pacientes tenían 75 años de edad y más. En este grupo, hubo una tendencia a presentar más diarrea e Infección grado 3/4, y una tendencia a presentar menos náuseas/vómitos, eventos de neurotoxicidad y neurosensoriales en comparación con el grupo tratado con vinorelbina+cisplatino.

De los 333 pacientes tratados con Taxotere® cada tres semanas en el estudio de cáncer de próstata (TAX 327), 209 pacientes tenían 65 años de edad o más y 68 pacientes eran mayores de 75 años. No se identificaron diferencias en la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes de menor edad. En los pacientes tratados con Taxotere® cada tres semanas, la incidencia de anemia, infección, cambios en las uñas, anorexia, pérdida de peso, aumentó un  $\geq 10\%$  en los pacientes que tenían 65 años de edad o más en comparación con los pacientes de menor edad.

De los 545 pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel cada 3 semanas en un estudio de cáncer de próstata sensible a hormonas (STAMPEDE), 296 pacientes tenían 65 años o más y 48 pacientes tenían 75 años o más. No se reportó ningún efecto adverso con mayor incidencia (al menos 10% más alta) en pacientes que tenían 65 años o más, sin embargo, hubo una tendencia hacia eventos adversos más frecuentes en comparación con pacientes más jóvenes. En pacientes de 75 años o más, al ser comparados con pacientes más jóvenes, se reportó una incidencia mayor de neutropenia, anemia, diarrea, disnea e infecciones del trato respiratorio superior (al menos 10% más alta). No se evaluó si estos efectos adversos estaban causalmente relacionados al tratamiento. No se reportó ninguna evidencia de la heterogeneidad en los efectos del tratamiento entre pacientes jóvenes y de edad avanzada.

Entre los 221 pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico (TAX325), 54 tenían 65 años de edad o más y 2 pacientes eran mayores de 75 años. En este estudio, el número de pacientes que tenían 65 años de edad o más no fue suficiente para determinar si respondían de manera diferente a los pacientes de menor edad. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes de menor edad. La incidencia de los siguientes eventos adversos (todos los grados): letargo, estomatitis, diarrea, neutropenia febril/infección neutropénica aumentó un  $\geq 10\%$  en los pacientes que tenían 65 años de edad o más en comparación con los pacientes de menor edad. Los pacientes de edad avanzada tratados con TCF deben ser estrechamente monitoreados.

Entre los 174 y 251 pacientes que recibieron el tratamiento de inducción con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TPF) para el SCCHN en los estudios TAX 323 y TAX 324, solamente 18 (10%) y 32 (13%) pacientes tenían 65 años de edad o más, respectivamente. El número de pacientes de edad avanzada que recibieron este régimen no fue suficiente para determinar si los pacientes geriátricos respondieron de manera diferente a los pacientes de menor edad.

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias que puedan poseer efectos sinérgicos o antagónicos peligrosos

Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de docetaxel se puede modificar con la administración concomitante de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A como ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina y troleandromicina. Como consecuencia, se debe tener precaución al tratar pacientes con estos fármacos como terapia concomitante dado que existe la posibilidad de una significativa interacción.

La unión de docetaxel a proteínas es elevada ( $>95\%$ ).

Si bien no se ha investigado formalmente la posible interacción *in vivo* de docetaxel con medicamentos administradas concomitantemente, los medicamentos con fuerte unión a

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



proteínas *in vitro* como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol y valproato sódico no afectaron la unión a proteínas de docetaxel. Además, dexametasona no afecta la unión a proteínas de docetaxel. Docetaxel no afecta la unión a proteínas de digoxina.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir versión IP CCDS V38 LRC 11-Apr-19. Revisión local: Julio de 2019**

**Nuevas indicaciones:**

- **Cáncer De Mama**
  - **Tratamiento adyuvante en cáncer de mama**

**Taxotere® en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con:**  
**cáncer de mama operable con ganglios positivos.**  
**cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo.**

**Doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos por Taxotere® en combinación con trastuzumab (AC TH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.**

**Taxotere® en combinación con trastuzumab y carboplatino (TCH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.**

- **Cáncer de mama metastásico**

**Taxotere® en combinación con doxorrubicina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que no recibieron previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.**

**Taxotere® en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no recibieron previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.**

**Taxotere® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.**

**Taxotere® en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

- **Cáncer Pulmonar De Células No-Pequeñas**

Taxotere® en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas irresecable, localmente avanzado o metastásico, en los pacientes que no recibieron previamente quimioterapia para esta enfermedad. Taxotere® en combinación con carboplatino representa una opción de tratamiento para la terapia a base de cisplatino.

Taxotere® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia previa.

- **Cáncer de ovario**
- **Cáncer de próstata**

Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración.

Taxotere® en combinación con terapia de deprivación androgénica (TDA), con o sin prednisona o prednisolona, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas.

- **Adenocarcinoma Gástrico**

Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

- **Cáncer De Cabeza Y Cuello**

Taxotere®, en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable (estados III y IV) con buen estado funcional.

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Posología/Dosificación - Modo De Administración**

La seguridad de la información presentada en este documento remite a las siguientes instrucciones de uso:

**General**

Se puede utilizar premedicación con un corticosteroide, como 16 mg de dexametasona oral por día (p.ej., 8 mg BID) durante 3 días comenzando 1 día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado.

En el cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Taxotere®.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas, independientemente del uso concomitante de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es 8mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Taxotere®.

Se puede utilizar Profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas.

Docetaxel se administra como infusión de una hora cada tres semanas.

- **Cáncer de mama**

**Tratamiento adyuvante para cáncer de mama**

En el tratamiento adyuvante del cáncer de mama operable con ganglios positivos y negativos, la dosis de Taxotere® recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de administrar 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida cada 3 semanas durante 6 ciclos (Régimen TAC).

En el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2, la dosis de Taxotere® recomendada es la siguiente:

**AC TH:**

**AC (ciclos 1-4):** 60 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina (A) seguidos por 600 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (C) administrados cada tres semanas durante 4 ciclos.

**TH (ciclos 5-8):** 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T) administrados cada tres semanas durante 4 ciclos, y trastuzumab (H) administrados semanalmente de acuerdo con el siguiente esquema:

- **Ciclo 5 (comenzando tres semanas después del último ciclo de AC):**

**Día 1:** 4 mg/kg de trastuzumab (dosis de carga)

**Día 2:** 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel

**Días 8 y 15:** 2 mg/kg de trastuzumab

- **Ciclos 6-8:**

**Día 1:** 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel y 2 mg/kg de trastuzumab

**Días 8 y 15:** 2 mg/kg de trastuzumab

**Tres semanas después del día 1 del ciclo 8:** 6 mg/kg de trastuzumab cada tres semanas.

Trastuzumab se administra por una duración total de 1 año.

**TCH:**

**TCH (ciclos 1-6):** 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T) y carboplatino (C) a un AUC de 6 mg/ml/min administrados cada tres semanas y trastuzumab (H) administrados semanalmente de acuerdo con el siguiente esquema:

- **Ciclo 1:**

**Día 1:** 4 mg/kg de trastuzumab (dosis de carga)

**Día 2:** 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel y carboplatino a un AUC de 6 mg/ml/min

**Días 8 y 15:** 2 mg/kg de trastuzumab

- **Ciclos 2-6:**

**Día 1:** 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel seguidos por carboplatino a un AUC de 6mg/ml/min y 2 mg/kg de trastuzumab

**Días 8 y 15:** 2 mg/kg de trastuzumab

**Tres semanas después del día 1 del ciclo 6:** 6 mg/kg de trastuzumab cada tres semanas.

Trastuzumab se administra por una duración total de 1 año.

**Cáncer de mama metastásico**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el tratamiento de primera línea del cáncer de mama, se administran 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en tratamiento combinado con 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina.

En la combinación de Taxotere® más trastuzumab, la dosis de Taxotere® recomendada es 100 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, y el trastuzumab se administra semanalmente.

En el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m<sup>2</sup> como agente único.

La dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, cuando se administra combinado con capecitabina administrada por vía oral a 1.250mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (dentro de los 30 minutos después de comer) durante 2 semanas, seguidos por 1 semana de descanso. Para calcular la dosis de capecitabina de acuerdo con el área de superficie corporal, ver el prospecto local

- **Cáncer pulmonar de células no-pequeñas**

En los pacientes que nunca recibieron quimioterapia para el cáncer pulmonar de células no pequeñas, el régimen de dosis recomendado es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel seguidos inmediatamente por 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino durante 30 a 60 minutos o carboplatino (AUC 6mg/ml/min) durante 30 a 60 minutos.

En el tratamiento después del fracaso de una quimioterapia previa a base de platino, la dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel como agente único.

- **Cáncer de ovario**

En el tratamiento de segunda línea del cáncer de ovario, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m<sup>2</sup> como agente único.

- **Cáncer de próstata**

**Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración**

La dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. La dosis de 5mg de prednisona o prednisolona por vía oral dos veces al día se administra en forma continua.

**Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas**

La dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas por 6 ciclos. La dosis diaria de 10mg de prednisona o prednisolona por vía oral se administra de forma continua.

- **Adenocarcinoma gástrico**

En el adenocarcinoma gástrico, la dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m<sup>2</sup> como infusión de 1 hora, seguidos por 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, como infusión de 1 a 3 horas (ambos solamente el día 1), seguidos por 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo por día como infusión continua durante 24 horas por 5 días, comenzando al finalizar la infusión de cisplatino. El tratamiento se repite cada tres semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada para la administración de cisplatino. Se debe usar profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas.

- **Cáncer de cabeza y cuello**

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos, e hidratación adecuada (antes y después de la administración de cisplatino). Se debe administrar profilaxis para infecciones neutropénicas. Todos los pacientes del grupo que recibió Taxotere® en los estudios TAX 323 y TAX 324 recibieron antibióticos profilácticos.



#### **Quimioterapia de inducción seguida por radioterapia (TAX 323)**

En el tratamiento de inducción de carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN) localmente avanzado inoperable, la dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m<sup>2</sup> como infusión de 1 hora seguidos por 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino durante 1 hora, el día uno, seguidos por 5 fluorouracilo como infusión continua a 750 mg/m<sup>2</sup> por día durante cinco días. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

#### **Quimioterapia de inducción seguida por quimiorradioterapia (TAX 324)**

En el tratamiento de inducción de pacientes con SCCHN localmente avanzado (irresecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de preservar los órganos), la dosis recomendada de Taxotere® es 75 mg/m<sup>2</sup> como infusión intravenosa de 1 hora el día 1, seguidos por 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino administrados como infusión de 30 minutos a 3 horas, seguidos por 1000 mg/m<sup>2</sup>/día de 5-fluorouracilo como infusión continua desde el día 1 al día 4. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimiorradioterapia.

Acerca de las modificaciones de la dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, léase el prospecto correspondiente.

#### **Ajustes de la dosis**

- **General**

Docetaxel se debe administrar cuando el recuento de neutrófilos sea  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ . En los pacientes que hayan presentado ya sea neutropenia febril, neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$  durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas o signos y/o síntomas neurosensoriales severos durante el tratamiento con docetaxel se debe reducir la dosis de 100 a 75 mg/m<sup>2</sup> y/o de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 60 mg/m<sup>2</sup>, se debe interrumpir el tratamiento.

- **Tratamiento combinado con Taxotere® para el cáncer de mama**

Se debe tener en cuenta la profilaxis primaria con G-CSF en los pacientes que reciben tratamiento adyuvante con Taxotere®, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) para el cáncer de mama. En los pacientes que experimentan neutropenia febril y/o infección neutropénica se debe reducir la dosis de Taxotere® a 60 mg/m<sup>2</sup> en todos los ciclos posteriores. En los pacientes que experimentan estomatitis grado 3 ó 4, se debe reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup>.

Los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con AC TH o TCH para el cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que experimentan un episodio de neutropenia febril o infección deben recibir profilaxis con G-CSF en todos los ciclos posteriores. En caso de segundo episodio de neutropenia febril o infección, los pacientes deben continuar la profilaxis con G-CSF y se reducirá la dosis de Taxotere® de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> (en el régimen AC TH); se reducirá la dosis de Taxotere® de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup> (en el régimen TCH).

Sin embargo, en la práctica clínica se puede presentar neutropenia en el ciclo 1. Así, se debe utilizar G-CSF teniendo en cuenta el riesgo neutropénico del paciente y las recomendaciones vigentes. Según el régimen de tratamiento, en los pacientes que experimentan estomatitis grado 3 ó 4 se debe disminuir la dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> (en el régimen AC TH) o de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup> (en el régimen TCH).

Acerca de las modificaciones de la dosis de capecitabina cuando se administra combinada con docetaxel, ver el prospecto local. En los pacientes que desarrollen la primera aparición de una toxicidad grado 2 que persista al momento de la siguiente administración de Taxotere®/capecitabina, demorar el tratamiento hasta que se resuelva a grado 0-1 y retomar el tratamiento al 100% de la dosis original.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes que desarrollen la segunda aparición de una toxicidad grado 2, o la primera aparición de una toxicidad grado 3, en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, demorar el tratamiento hasta que se resuelva a grado 0-1, luego retomar el tratamiento con 55 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere®. En caso de aparición de toxicidades posteriores o cualquier toxicidad grado 4, interrumpir la dosis de Taxotere®. Acerca de las modificaciones de la dosis de Taxotere® debidas a compromiso hepático.

- **Tratamiento combinado con Taxotere® para el NSCLC**

En los pacientes que reciben una dosis inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con cisplatino o carboplatino, y cuyo punto más bajo del recuento de plaquetas durante el curso de tratamiento previo sea <25.000/mm<sup>3</sup> (con cisplatino) y <75.000/mm<sup>3</sup> (con carboplatino) o en los pacientes que experimentan neutropenia febril o los pacientes con toxicidades no-hematológicas serias, la dosis de docetaxel en los ciclos posteriores debe reducirse a 65 mg/m<sup>2</sup>.

Acerca de los ajustes de la dosis de cisplatino, ver el prospecto local.

- **Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el cáncer gástrico o el cáncer de cabeza y cuello.**

Los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo deben recibir antieméticos e hidratación adecuada de acuerdo con los lineamientos institucionales vigentes. Se debe administrar G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada.

Si se presenta un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de Taxotere® de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si se presentan episodios posteriores de neutropenia complicada, se debe reducir la dosis de Taxotere® de 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. En caso de trombocitopenia grado 4 se debe reducir la dosis de Taxotere® de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. No se debe volver a tratar a los pacientes con ciclos posteriores de Taxotere® hasta que el nivel de neutrófilos se recupere a >1.500 células/mm<sup>3</sup> y el de plaquetas a >100.000 células/mm<sup>3</sup>. Interrumpir el tratamiento si persisten estas toxicidades.

Tabla 14 - Modificaciones de la dosis recomendada para las toxicidades que se presentan en los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU):

Toxicidad	Ajuste de la dosis
Diarrea grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de fluorouracilo (5-FU) un 20%. Segundo episodio: luego reducir la dosis de Taxotere® un 20%
Diarrea grado 4	Primer episodio: reducir las dosis de Taxotere® y fluorouracilo (5-FU) un 20%. Segundo episodio: interrumpir el tratamiento.
Estomatitis/mucositis grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de fluorouracilo (5-FU) un 20%. Segundo episodio: interrumpir el fluorouracilo (5-FU) solamente, en todos los ciclos posteriores. Tercer episodio: reducir la dosis de Taxotere® un 20%.
Estomatitis/mucositis grado 4	Primer episodio: interrumpir el fluorouracilo (5-FU) solamente, en todos los ciclos posteriores. Segundo episodio: reducir la dosis de Taxotere® un 20%.

Acerca de los ajustes de la dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver el prospecto local.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes pediátricos

No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos

#### Pacientes de edad avanzada

Con base en un análisis farmacocinético de la población, no hay instrucciones especiales para el uso de Taxotere® en pacientes de edad avanzada.

Acerca de la reducción de la dosis de capecitabina cuando se administra combinada con docetaxel, ver el prospecto local de capecitabina.

### Compromiso hepático

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Pacientes con compromiso hepático:** Con base en los datos farmacocinéticos obtenidos con Taxotere® 100 mg/m<sup>2</sup> como agente único, los pacientes que presentan elevaciones de los niveles de ambas transaminasas (ALT y/o AST) superiores a 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN) y de la fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m<sup>2</sup>. En aquellos pacientes con nivel sérico de bilirrubina >LSN y/o ALT y AST >3,5 veces el LSN asociado a un nivel de fosfatasa alcalina >6 veces el LSN, no se puede recomendar una reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. No se dispone de datos en los pacientes con deterioro hepático tratados con Taxotere® en terapia combinada.

#### **Nuevas precauciones y advertencias**

La administración de un corticosteroide oral (ver a continuación cáncer de próstata) como 16 mg de dexametasona por día (p.ej., 8 mg BID) durante 3 días comenzando un día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado, puede reducir la incidencia y la severidad de la retención de líquidos así como la severidad de las reacciones de hipersensibilidad.

El régimen de pretratamiento en el cáncer de próstata es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Taxotere®.

- **Neutropenia**

Los niveles más bajos en el recuento de neutrófilos se presentaron a una mediana de 7 días, pero este intervalo puede ser menor en los pacientes fuertemente pretratados. Se debe realizar un monitoreo frecuente de los recuentos sanguíneos completos en todos los pacientes que reciben docetaxel. Se debe volver a tratar a los pacientes con docetaxel sólo cuando el nivel de neutrófilos se recupere a  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ .

En los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), se presentaron neutropenia febril y/o infección neutropénica a una incidencia menor cuando los pacientes recibieron profilaxis con G-CSF. Los pacientes tratados con TCF deben recibir profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que estén recibiendo TCF deben ser estrechamente monitoreados.

En los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida (TAC), se presentaron neutropenia febril y/o infección neutropénica a una incidencia menor cuando los pacientes recibieron profilaxis primaria con G-CSF.

Se debe tener en cuenta la profilaxis primaria con G-CSF en los pacientes que reciben tratamiento adyuvante con TAC para el cáncer de mama para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que estén recibiendo TAC deben ser estrechamente monitoreados.

- **Reacciones gastrointestinales**

Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, particularmente aquellos en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. La enterocolitis podría desarrollarse en cualquier momento, lo que podría tener un desenlace fatal desde el primer día del comienzo de la enfermedad. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente para identificar manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal severa.

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Se debe observar estrechamente a los pacientes para determinar la presencia de reacciones de hipersensibilidad especialmente durante la primera y la segunda

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión. Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad unos minutos después de iniciar la infusión de docetaxel, por lo tanto se debe contar con instalaciones para tratar hipotensión y broncoespasmo. Se han informado reacciones severas, como exantema/eritema generalizado, hipotensión severa, broncoespasmo o, muy rara vez, anafilaxia fatal en los pacientes que recibieron premedicación. Las reacciones de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de docetaxel y el tratamiento adecuado. Los pacientes que hayan desarrollado reacciones de hipersensibilidad severas, no deben ser tratados nuevamente con docetaxel.

Los pacientes que previamente hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad al paclitaxel, pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad potencialmente fatal a docetaxel.

- **Reacciones cutáneas**

Se ha observado eritema cutáneo localizado de las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema seguido por descamación.

Reacciones adversas severas de la piel (SCARs por sus siglas en inglés) tales como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y pustulosis exantémica aguda generalizada (AGEP) han sido reportadas en asociación con el tratamiento con docetaxel. Los pacientes deben estar informados acerca de los signos y síntomas de las manifestaciones severas de la piel y deben ser monitoreados cercanamente. Si se observa la aparición de reacciones adversas severas de la piel, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento.

- **Retención de líquidos**

Los pacientes con retención de líquidos severa como derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis deben ser estrechamente monitoreados.

- **Pacientes con insuficiencia hepática**

En los pacientes tratados con docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> como agente único que presentan niveles séricos de transaminasas (ALT y/o AST) superiores a 1,5 veces el LSN concomitante con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN, existe un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas severas como muertes tóxicas incluyendo septicemia y hemorragia gastrointestinal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia.

La dosis recomendada de docetaxel en los pacientes con pruebas de función hepática elevadas (PFH) es 75 mg/m<sup>2</sup>. Se deben controlar las PFH en la condición basal y antes de cada ciclo.

En los pacientes con nivel sérico de bilirrubina >LSN y/o ALT y AST >3,5 veces el LSN concomitante con niveles séricos de fosfatasa alcalina >6 veces el LSN, no se puede recomendar una reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

No se dispone de datos en los pacientes con deterioro hepático tratados con docetaxel en terapia combinada.

La cantidad de etanol en Taxotere® debe ser tenida en cuenta cuando se administra en los pacientes con deficiencia hepática

- **Sistema nervioso**

Se ha observado desarrollo de signos y/o síntomas neurosensoriales severos y requieren reducción de la dosis.

- **Toxicidad cardíaca**

Se ha observado insuficiencia cardíaca en los pacientes que reciben Taxotere® en combinación con trastuzumab, particularmente después de quimioterapia con una

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina). Puede ser de moderada a severa y se ha asociado con muerte.

Arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular (algunas veces fatal) ha sido reportada en pacientes tratados con docetaxel en combinación con esquemas de tratamiento que incluyen doxorrubicina, 5-fluoracilo y /o ciclofosfamida.

Se recomienda evaluación cardiaca basal.

- **Alteraciones oculares**

Se ha reportado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel y con otros taxanos. Los pacientes que presenten alteraciones de la visión deben someterse a una evaluación oftalmológica completa prontamente. En caso que se diagnostique el EMC, el tratamiento con docetaxel debe discontinuarse e iniciar el tratamiento que se requiera para esta afección.

- **Segundas Neoplasias Malignas Primarias**

Se ha reportado la aparición de segundas neoplasias malignas primarias cuando docetaxel se administró en combinación con tratamientos anticancerígenos que se sabe están asociados a segundas neoplasias malignas primarias. Las segundas neoplasias malignas primarias (incluyendo leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin y cáncer renal) pueden ocurrir varios meses o años después de la terapia con docetaxel. Los pacientes deberán ser monitoreados ante la posible aparición de segundas neoplasias malignas primarias.

Nuevas reacciones adversas:

Se utilizan las siguientes categorías de frecuencia CIOMS, cuando corresponde:

Muy común  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1$  y  $< 10\%$ ; Poco común  $\geq 0,1$  y  $< 1\%$ ; Raro  $\geq 0,01$  y  $< 0,1\%$ ; Muy raro  $< 0,01\%$ , Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos existentes).

### 1. Estudios clínicos

Se obtuvieron las reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de docetaxel a partir de pacientes tratados con docetaxel como agente único o en terapia combinada; estos pacientes tenían PFH normales en la condición basal. El siguiente texto describe las reacciones adversas que experimentaron los pacientes tratados con docetaxel como agente único a  $100 \text{ mg/m}^2$ , en estudios clínicos y estudios poscomercialización.

A menos que se indique lo contrario, las tablas presentan un resumen de los siguientes grupos: entre los pacientes que recibieron docetaxel como monoterapia, 1.312 pacientes recibieron  $100 \text{ mg/m}^2$  y 121 pacientes recibieron  $75 \text{ mg/m}^2$  de Taxotere®, 258 pacientes recibieron  $75 \text{ mg/m}^2$  de Taxotere® con  $50 \text{ mg/m}^2$  de doxorrubicina. Estas reacciones se describen mediante los Criterios Comunes de Toxicidad del Nacional Cancer Institute (NCI) y el diccionario de términos de reacciones adversas COSTART (The Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms).

- **Hematología**

Supresión de médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas a docetaxel incluyen:

La neutropenia (en los pacientes que no recibieron G-CSF) (96,6%), la reacción adversa más frecuente, fue reversible y no acumulativa. La mediana de los días transcurridos hasta el punto más bajo fue 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia severa ( $< 500 \text{ células/mm}^3$ ) (76,4%) fue 7 días.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Se presentaron neutropenia febril (11,8%) e infecciones severas (4,6%) asociadas a un recuento de neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$ , episodios infecciosos (20%) (5,7% severos incluyendo septicemia y neumonía, fatales en el 1,7%). También se informaron trombocitopenia  $<100.000/\text{mm}^3$  (7,8%), (0,2% severa), episodios de sangrado (2,4%) (rara vez asociado a trombocitopenia severa ( $<50.000/\text{mm}^3$ ) y anemia ( $<11 \text{ g/dl}$ ): 90,4% (8,9% severa ( $<8 \text{ g/dl}$ )).

Tabla 15 - Reacciones adversas hematológicas a docetaxel

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Neutropenia: Todas	96,6	89,8	99,2
Severa*	76,4	54,2	91,7
Neutropenia febril	11,8	8,3	34,1
Trombocitopenia: Todas	7,8	10	28,1
Severa*	0,2	1,7	0,8
Anemia: Todas	90,4	93,3	96,1
Severa**	8,9	10,8	9,4
Infecciones: Todas	20	10,7	35,3
Severas**	5,7	5	7,8

\* Grado 4 según el NCI  
\*\* Grado 3-4 según el NCI

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Las reacciones de hipersensibilidad (25,9%), se presentaron en general pocos minutos después de comenzar la infusión, normalmente fueron de leves a moderadas. Los síntomas frecuentemente informados fueron rubefacción, exantema con o sin prurito, opresión en el pecho, dolor de espalda, disnea y fiebre farmacológica o escalofríos. Las reacciones severas (5,3%) se resolvieron después de interrumpir la infusión y el tratamiento adecuado.

Tabla 16 - Reacciones de hipersensibilidad

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Todas	25,9	2,5	4,7
Severa*	5,3	0	1,2

\* Grado 3-4 según el NCI

- **Reacciones cutáneas**

Las reacciones cutáneas reversibles (56,6%) fueron en general de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por un exantema incluyendo erupciones localizadas principalmente en pies, manos, (incluyendo síndrome de pies y manos severo), pero también en brazos, rostro o tórax, y estuvieron frecuentemente asociadas a prurito.

Las erupciones en general se presentaron dentro de la semana después de la infusión de docetaxel. Se informaron menos frecuentemente (5,9%) síntomas severos como erupciones seguidas por descamación que rara vez generaron la interrupción o discontinuación del tratamiento con docetaxel. Los trastornos en las uñas (27,9%) se caracterizaron por hipo- o hiperpigmentación, dolor y onicolisis.

En algunos casos múltiples factores como infecciones concomitantes, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos.

Tabla 17 - Reacciones cutáneas

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Cutáneas: Todas	56,6	15,7	13,6
Severas <sup>§</sup>	5,9	0,8	0
Cambios en las uñas: Todas	27,9	9,9	20,2
Severos	2,6	0,8	0,4

§ Grado 3-4 según el NCI

- **Retención de líquidos**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas de retención de líquidos se obtuvieron a partir de un análisis retrospectivo de 92 pacientes tratados con docetaxel como agente único, 100 mg/m<sup>2</sup>, que también recibieron el régimen de premedicación de 3 días.

Se observó retención de líquidos en el 64,1% (6,5% severa) de los pacientes que recibieron 3 días de premedicación. Se han informado eventos tales como edema periférico y menos frecuentemente derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico generalmente comienza en las extremidades inferiores y puede generalizarse con un aumento de peso de 3 Kg o más. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y severidad (léanse Precauciones).

Tabla 18 - Reacción de retención de líquidos

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Todas	64,1	24,8	35,7
Severa	6,5	0,8	1,2

En los pacientes tratados con docetaxel como agente único, a 100 mg/m<sup>2</sup>, la mediana de la dosis acumulativa hasta la interrupción del tratamiento fue más de 1.000 mg/m<sup>2</sup> y la mediana del tiempo transcurrido hasta la reversibilidad de la retención de líquidos fue 16,4 semanas (rango 0 a 42 semanas). La aparición de retención moderada y severa se retrasa (dosis acumulativa media: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) en los pacientes con premedicación en comparación con los pacientes sin premedicación (dosis acumulativa media: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); sin embargo, se ha informado en algunos pacientes durante los primeros cursos de tratamiento. La retención de líquidos no estuvo acompañada por episodios agudos de oliguria o hipotensión.

- **Gastrointestinales**

Se han informado los siguientes efectos gastrointestinales:

- Náuseas: 40,5% (4% severas)
- Vómitos: 24,5% (3% severos)
- Diarrea: 40,6% (4% severa),
- Dolor abdominal: 7,3% (1% severo)
- Anorexia: 16,8%
- Estreñimiento: 9,8% (0,2% severo)
- Estomatitis: 41,8% (5,3% severa)
- Esofagitis: 1% (0,4% severa)
- Alteración del gusto: 10,1% (0,07% severa)
- Sangrado gastrointestinal: 1,4% (0,3% severo)

Tabla 19 - Eventos adversos gastrointestinales

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Náuseas: Todas	40,5	28,9	64
Severas*	4	3,3	5
Vómitos: Todas	24,5	16,5	45
Severos*	3	0,8	5
Diarrea: Todas	40,6	11,6	45,7
Severa*	4	1,7	6,2
Anorexia	16,8	19,0	8,5
Estreñimiento	9,8	6,6	14,3
Estomatitis: Todas	41,8	24,8	58,1
Severa*	5,3	1,7	7,8

\* Grado 3-4 según el NCI

- **Neurológicos**

Se presentaron signos y/o síntomas neurosensoriales de leves a moderados en el 50% de los pacientes. Se observaron síntomas neurosensoriales severos (parestesia,

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disestesia, dolor incluyendo ardor) en el 4,1% de las pacientes con cáncer de mama metastásico y generaron la interrupción del tratamiento en el 2%. Los eventos neuromotores (13,8% con un 4% severos) se caracterizaron principalmente por debilidad. Cuando se presentan estos síntomas, se debe ajustar la dosis. Si los síntomas persisten, se debe interrumpir el tratamiento (léase Posología).

Los pacientes que presentaron neurotoxicidad en los estudios clínicos y de los cuales se cuenta con la información de seguimiento sobre la resolución completa del evento, presentaron reversión espontánea de los síntomas con una mediana de 81 días desde la aparición (rango: 0 a 741 días).

Tabla 20 - Eventos adversos neurológicos

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Neurosensoriales: Todos	50	24	30,2
Severos*	4,1	0,8	0,4
Neuromotores: Todos	13,8	9,9	2,3
Severos*	4	2,5	0,4

\* Grado 3 según el NCI

- **Cardiovasculares**

Los eventos cardiovasculares consistieron en:

- Hipotensión (3,8%)
- Disritmia (4,1%)
- Hipertensión (2,4%)
- Insuficiencia cardíaca (0,5%)

Tabla 21 - Eventos adversos cardiovasculares

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Hipotensión	3,8	1,7	0,4
Disritmia cardíaca: Todas	4,1	2,5	1,2
Severa	0,7	0	0
Insuficiencia cardíaca	0,5	0	2,3

- **Hepáticos**

En los pacientes tratados a 100 mg/m<sup>2</sup> como agente único, se observaron aumentos en los niveles séricos de AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN en menos del 5% de los pacientes.

Tabla 22 - Eventos adversos hepáticos

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Aumento de AST: Severo*	< 3,0	0	< 1,0
Aumento de ALT: Severo*	< 2,0	0	< 1,0
Aumento de bilirrubina: Severo*	< 5,0	< 2,0	< 2,5
Aumento de fosfatasa alcalina: Severo*	< 4,0	0	< 2,5

\* Grado 3-4 según el NCI

- **Otros**

- Alopecia (79% con 0,5% severa)
- Astenia (62,6% con 11,2% severa)
- Artralgias (8,6%)
- Mialgias (20%)
- Disnea (16,1% con 2,7% severa)
- Dolor generalizado o localizado (16,5% con 0,8% severo), incluyendo dolor de pecho (4,5% con 0,4% severo) sin afección cardíaca o respiratoria
- Reacciones en el lugar de infusión, en general leves en el 5,6% de los pacientes y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación e hinchazón de la vena.

Tabla 23 - Otros eventos adversos

	% de pacientes		
	Agente único		Combinado con doxorubicina
	100 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>
Alopecia	79	38	94,6
Astenia: Todas	62,6	48,8	54,7
Severa	11,2	12,4	8,1
Mialgia: Todas	20	5,8	8,5
Severa	1,4	0	0
Reacciones en el lugar de infusión	5,6	0	3,1
Dolor	16,5	10,7	17,1

En general, el patrón de eventos adversos observado en los pacientes tratados con Taxotere® en combinación con doxorubicina es similar al de los tratados con Taxotere® como monoterapia.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Tratamiento combinado con Taxotere® en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama operable con ganglios positivos y ganglios negativos de alto riesgo

La siguiente tabla presenta los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (TEAE) observados durante el periodo de tratamiento en 744 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® cada 3 semanas en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.

Tabla 24 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes que reciben Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. (TAX 316)

Sistema corporal Evento adverso	75 mg/m <sup>2</sup> de Taxotere® + 50 mg/m <sup>2</sup> de doxorubicina + 500 mg/m <sup>2</sup> de ciclofosfamida n = 744	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infección	29,2	3,2
Infección neutropénica	17,3	3,6
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>		
Anemia	92,1	4,2
Neutropenia	71,8	65,3
Trombocitopenia	39,5	2,0
Neutropenia febril	24,6	N/A
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		
Reacciones de hipersensibilidad	9,0	0,9
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>		
Anorexia	19,9	2,2
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Disgeusia	27,3	0,7
Neuropatía sensorial periférica	23,1	0,0
Neuropatía motora periférica	2,7	0,0
Síncope	0,4	0,0
Somnolencia	0,3	0,0
<i>Trastornos oculares</i>		
Conjuntivitis	3,8	0,0
Incremento de lacrimación	10,1	0,1
<i>Trastornos cardíacos</i>		
Arritmias cardíacas	2,8	0,3
<i>Trastornos vasculares</i>		
Oleadas de calor	21,4	0,9
Hipotensión	1,5	0,0
Flebitis	0,7	0,0
Linfedema	0,3	0,0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>		
Tos	3,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Náuseas	80,4	5,1
Estomatitis	68,4	7,1
Vómito	42,5	4,3
Diarrea	30,9	3,2
Estreñimiento	24,5	0,4
Dolor abdominal	6,5	0,5
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Alopecia	97,7	N/A
Trastorno de la piel	16,1	0,7
Trastornos de las uñas	18,4	0,4
<i>Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo</i>		
Mialgia	22,8	0,8
Artralgia	15,1	0,4
<i>Trastornos del seno y del sistema reproductivo</i>		
Amenorrea	26,2	N/A
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		
Astenia	79,2	11,0
Fiebre en ausencia de infección	36,6	N/A
Edema periférico	26,6	0,4
<i>Investigaciones</i>		
Aumento de peso	12,5	0,0
Disminución de peso	2,6	0,3

N/A = No aplica

- **Fiebre e infección**

Se observó fiebre en ausencia de infección en el 36,6% de los pacientes e infección en el 29,2% (G3/4: 3,2%) de los pacientes con TAC durante el periodo del estudio. No se observaron muertes debidas a sepsis durante el periodo del estudio.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



• **Eventos gastrointestinales**

Además de los eventos gastrointestinales reflejados en la tabla anterior, se informó que 7 pacientes presentaron colitis/enteritis/perforación del intestino grueso. Dos de estos pacientes debieron interrumpir el tratamiento; no se presentaron muertes debidas a estos eventos durante el periodo del estudio.

• **Eventos cardiovasculares**

Durante el periodo del estudio se reportaron los siguientes eventos cardiovasculares emergentes por el tratamiento: arritmias, todos los grados (6,2%), hipotensión, todos los grados (1,9%) e Insuficiencia Cardíaca Congestiva (3,5%). Veintiseis pacientes del grupo con TAC presentaron Insuficiencia Cardíaca Congestiva durante el periodo del estudio, siendo reportados la mayoría de los casos en el periodo de seguimiento. La Insuficiencia Cardíaca Congestiva llevó a la muerte a 2 pacientes con TAC y a 4 pacientes con FAC. El riesgo de Insuficiencia Cardíaca Congestiva es mayor en el grupo con TAC en el primer año.

• **Leucemia mieloide aguda (LMA)/Síndrome mielodisplásico**

Después de 10 años de seguimiento al estudio TAX316, se presentó LMA en 3 de los 744 (0,4%) pacientes que recibieron Taxotere®, doxorubicina y ciclofosfamida y en 1 de los 736 (0,1%) pacientes que recibieron fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. Un paciente con TAC murió por LMA durante el periodo de seguimiento (tiempo medio de seguimiento de 8 años). El síndrome mielodisplásico se presentó en 2 de 744 pacientes (0.3%) que recibieron Taxotere®, doxorubicina y ciclofosfamida y en 1 de 736 pacientes (0.1%) que recibieron fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida.

• **Otras reacciones persistentes**

En el estudio TAX316, los eventos adversos más comunes que iniciaron durante el período de tratamiento y persistieron en el período de seguimiento en pacientes con TAC se describen en la tabla 23 (tiempo medio de seguimiento de 8 años). La mayoría de los eventos adversos que persistieron se resolvieron durante el período de seguimiento.

Tabla 25 – Reacciones persistentes en pacientes que recibieron Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAX316).

Taxotere®75mg/m <sup>2</sup> , Doxorubicina 50mg/m <sup>2</sup> y Ciclofosfamida 500mg/m <sup>2</sup>		
n = 744		
Sistema Corporal	Reacción persistente desde el período de tratamiento hasta el período de seguimiento	Reacción que continuó hasta el final del período de seguimiento
Evento Adverso	n (%)	n (%)
Alopecia	687 (92.3)	29 (3.9)
Astenia	236 (31.7)	29 (3.9)
Amenorrea	202 (27.2)	121 (16.3)
Linfedema	11 (1.5)	6 (0.8)
Edema Periférico	119 (16.0)	19 (2.6)
Neuropatía Sensorial Periférica	84 (11.3)	10 (1.3)

La siguiente tabla presenta los eventos adversos aparecidos durante el tratamiento (TEAE) observados durante el periodo de tratamiento en 532 pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos, que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® cada 3 semanas en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.



**Tabla 26 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes que reciben Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. (GEICAM 9805)**

75 mg/m <sup>2</sup> de Taxotere® + 50 mg/m <sup>2</sup> de doxorubicina + 500 mg/m <sup>2</sup> de ciclofosfamida n = 532		
Sistema corporal Evento adverso	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infección	15,4	1,1
Infección neutropénica	6,6	1,3
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>		
Anemia	94,7	1,3
Neutropenia	71,1	50,8
Trombocitopenia	12,0	1,1
Neutropenia febril	9,6	N/A
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		
Hipersensibilidad	3,6	0,2
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>		
Anorexia	16,2	0,6
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Disgeusia	15,8	0,6
Neuropatía sensorial periférica	14,7	0,2
Neuropatía motora periférica	2,3	0
Síncope	0,6	0
Neurotoxicidad	0,6	0
Somnolencia	0,2	0
<i>Trastornos oculares</i>		
Conjuntivitis	20,1	0,2
Incremento de lacrimación	5,1	0
<i>Trastornos cardíacos</i>		
Arritmias cardíacas	2,1	0,2
<i>Trastornos vasculares</i>		
Oleadas de calor	13,3	0
Hipotensión	0,8	0
Flebitis	1,1	0
Linfedema	0,8	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>		
Tos	2,1	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Náuseas	70,7	4,9
Estomatitis	54,5	4,5
Vómito	54,3	4,1
Diarrea	26,3	3,6
Estreñimiento	19,7	0,8
Dolor abdominal	12,0	0,2
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Alopecia	95,3	0,2
Trastorno de la piel	16,5	0,6
Trastornos de las uñas	19,7	0,6
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>		
Mialgia	19,4	0,6
Artralgia	16,4	0
<i>Trastornos del seno y del sistema reproductivo</i>		
Amenorrea	20,3	N/A
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>		
Astenia	79,2	11,0
Pirexia*	17,9	N/A
Edema periférico	16,4	0
<i>Investigaciones</i>		
Aumento de peso	3,4	0
Disminución de peso	0,8	0

\*Pirexia: fiebre en ausencia de infección  
N/A = No aplica

**La siguiente tabla muestra que la incidencia de neutropenia grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en los pacientes que recibieron profilaxis primaria con G-CSF después de que se indicara como obligatoria en el grupo TAC.**

**Tabla 27 - Complicaciones neutropénicas en los pacientes que recibieron TAC con o sin profilaxis primaria con G-CSF (GEICAM 9805)**

	Sin profilaxis primaria con G-CSF (n=111) n (%)	Con profilaxis primaria con G-CSF (n=421) n (%)
Neutropenia (Grado 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febril	28 (25,2)	23 (5,5)
Infección neutropénica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infección neutropénica (Grado 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 532 pacientes tratados con TAC, 28,2% experimentó eventos severos y TEAE. Se realizaron reducciones de la dosis debido a toxicidad hematológica en el 1,5% de los ciclos. El 4,7 por ciento de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos; la fiebre con ausencia de infección y la neutropenia fueron los motivos más comunes de los abandonos. No hubo pacientes fallecidos dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del tratamiento en estudio. No se consideró a ninguna muerte como relacionada con TM.

**Fiebre e infección**

No se observaron muertes debido a sepsis.

**Eventos gastrointestinales**

No se informaron casos de colitis/enteritis/perforación de intestino grueso. En la tabla anterior se reflejan otros eventos gastrointestinales.

**Eventos cardiovasculares**

Tres pacientes (0,6%) desarrollaron insuficiencia cardiaca congestiva durante el período de seguimiento. Al final del período de seguimiento (tiempo medio de seguimiento de 10 años y 5 meses) ningún paciente presentó ICC en el brazo donde se efectuó la TAC y 1 paciente murió debido a cardiomiopatía dilatada.

**Leucemia aguda / Síndrome mielodisplásico**

Durante el periodo de seguimiento (mediana de seguimiento de 10 años y 5 meses), se presentó leucemia aguda en 1 de 532 (0,2%) pacientes tratados con TAC. No se informaron casos en los pacientes que recibieron FAC. No hubo pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico en ninguno de los grupos de tratamiento.

**Otras reacciones persistentes**

En el estudio GEICAM 9805 los eventos adversos más comunes que comenzaron durante el período de tratamiento y persistieron durante el período de seguimiento en pacientes con TAC se describen en la tabla 26 (tiempo medio de seguimiento de 10 años y 5 meses). La mayoría de los eventos adversos que persistieron se resolvieron durante el período de seguimiento.

Tabla 28 – Reacciones persistentes en pacientes que recibieron Taxotere® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (GEICAM 9805).

Taxotere®75mg/m <sup>2</sup> , Doxorubicina 50mg/m <sup>2</sup> y Ciclofosfamida 500mg/m <sup>2</sup>		
n = 532		
Sistema Corporal	Reacción persistente desde el período de tratamiento hasta el período de seguimiento	Reacción que continuó hasta el final del período de seguimiento
Evento Adverso	n (%)	n (%)
Alopecia*	49 (9.2)	3 (0.6)
Astenia	12 (2.3)	2 (0.4)
Amenorrea	18 (3.4)	7 (1.3)
Linfedema	5 (0.9)	4 (0.8)
Edema Periférico	4 (0.8)	0 (0)
Neuropatía Sensorial Periférica	10 (1.9)	3 (0.6)

\*La alopecia relacionada con el medicamento del estudio inició o empeoró durante el período de seguimiento en 42 pacientes (7,9%).

**Tratamiento combinado con Taxotere® y capecitabina para el cáncer de mama**

En la terapia combinada de Taxotere®+capecitabina los efectos no deseados más frecuentes relacionados con el tratamiento (≥5%) informados en un estudio fase III en pacientes con cáncer de mama que fracasaron con el tratamiento con antraciclina se presentan en la siguiente tabla.



**Tabla 29 - Resumen de los eventos adversos al menos remotamente relacionados informados en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con terapia combinada de Taxotere® y capecitabina.**

Sistema corporal Evento adverso	capecitabina con docetaxel (n = 251)	
	Total %	Grado 3 / 4 %
<i>Gastrointestinales</i>		
Estomatitis	67	18
Diarrea	64	14
Náuseas	43	6
Vómitos	33	4
Estreñimiento	14	1
Dolor abdominal	14	2
Dispepsia	12	-

Dolor abdominal superior	9	-
Sequedad bucal	5	-
<i>Piel y subcutáneo</i>		
Síndrome mano-pie*	63	24
Alopecia	41	6
Trastornos de las uñas	14	2
Dermatitis	8	-
Exantema	8	< 1
Decoloración de las uñas	6	-
<u>Onicolisis</u>	5	1
<i>General</i>		
Astenia	23	3
Pirexia	21	1
Fatiga	21	4
Debilidad	13	1
Dolor en extremidades	9	< 1
Letargo	6	-
Dolor	6	-
<i>Neurológicos</i>		
Alteración del gusto	15	< 1
Parestesia	11	< 1
Mareos	9	-
Dolor de cabeza	7	< 1
Neuropatía periférica	5	-
<i>Metabolismo</i>		
Ánorexia	12	1
Disminución del apetito	10	-
Deshidratación	8	2
Disminución de peso	6	-
<i>Ojos</i>		
Aumento de la lacrimación	12	-
<u>Musculoesqueléticos</u>		
Mialgia	14	2
Artralgia	11	1
Dolor de espalda	7	1

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





<i>Cardiovasculares</i>		
Edema de extremidades inferiores	14	1
<i>Respiratorios</i>		
Dolor de garganta	11	2
Disnea	7	1
Tos	6	< 1
Epistaxis	5	< 1
<i>Infección</i>		
Candidiasis oral	6	< 1

Tabla 30 – Las anomalías de laboratorio grado 3 y 4 frecuentes fueron:

Evento adverso	capecitabina con docetaxel (n = 251)
Anormalidades de laboratorio (de acuerdo con NCI/CTC)	Grado 3 / 4 %
Neutropenia	63
Anemia	10
Trombocitopenia	3
<u>Hiperbilirubinemia</u>	9

### Tratamiento combinado con Taxotere® y trastuzumab para el cáncer de mama

La siguiente tabla presenta los eventos adversos (todos los grados), que se informaron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con Taxotere® y trastuzumab para el cáncer de mama metastásico:

Tabla 31 - Tabla que presenta los eventos adversos (todos los grados), que se informaron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con Taxotere® y trastuzumab para el cáncer de mama metastásico

Sistema corporal	Evento adverso	Taxotere® más trastuzumab n = 92 (%)
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración	Astenia	45
	Fatiga	24
	Inflamación de las mucosas	23
	Pirexia	29
	Dolor	12
	Letargo	7
	Dolor en el pecho	11
	Enfermedad seudogripal	12
Piel y trastornos del tejido subcutáneo	Escalofríos violentos	11
	Alopecia	67
	Trastornos de las uñas	17
	Exantema	24
	Eritema	23
Retención de líquidos	Edema periférico	40
	Aumento de peso	15
	Linfedema	11
	Náuseas	43
	Diarrea	43
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	29
	Estreñimiento	27
	Estomatitis	20
	Dolor abdominal	12
Trastornos del sistema nervioso	Dispepsia	14
	Parestesia	32
	Dolor de cabeza	21
	<u>Disgeusia</u>	14
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Hipoestesia	11
	Neutropenia febril* o septicemia neutropénica	23

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Rinofaringitis	15
Muculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo	Mialgia	27
	Artralgia	27
	Dolor en extremidades	16
	Dolor de espalda	10
	Dolor de huesos	14
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	13
	Disnea	14
	Dolor faringolaríngeo	16
	Epistaxis	18
	Rinorrea	12
Trastornos oculares	Conjuntivitis	12
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	22
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	11
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Toxicidad en uñas	11

<sup>a</sup> Estas cifras incluyen pacientes con términos preferidos de "neutropenia febril", "sepsis neutropénica" o "neutropenia" que se asociaron con fiebre (y uso antibiótico).

Hubo una mayor incidencia de Reacciones Adversas Severas (SAE) (40% versus 31%) y Eventos Adversos (EA) grado 4 (34% versus 23%) en el grupo de terapia combinada en comparación con la monoterapia con Taxotere®.

- Toxicidad cardíaca

Se informó insuficiencia cardíaca sintomática en el 2,2% de los pacientes que recibieron Taxotere® más trastuzumab en comparación con el 0% de los pacientes que recibieron Taxotere® solo. En el grupo tratado con Taxotere® más trastuzumab, el 64% había recibido previamente una antraciclina como tratamiento adyuvante, en comparación con el 55% del grupo tratado con docetaxel solo.

- Toxicidad hematológica

Se informó neutropenia grado 3/4 en el 32% de los pacientes que recibieron Taxotere® más trastuzumab.

1.4 Tratamiento combinado con Taxotere® para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que recibieron ya sea AC TH o TCH

Tabla 32 - Eventos adversos (AEs) relacionados con el tratamiento en estudio, que se presentaron en cualquier momento durante el estudio: población de seguridad (incidencia  $\geq$  5% de AE no cardíacos; incidencia  $\geq$  1% de AE cardíacos)

Evento adverso (términos de NCI-CTC)	AC-TH n = 1.068		TCH n = 1.056	
	General n (%)	Grado 3/4 n (%)	General n (%)	Grado 3/4 n (%)
Alopecia	1.047 (98,0)	0	1.012 (95,8)	0
Hemoglobina <sup>b</sup>	1.036 (97,0)	34 (3,2)	1.017 (96,3)	61 (5,8)
Náuseas	931 (87,2)	57 (5,3)	853 (80,8)	49 (4,6)
Leucocitos <sup>b</sup>	929 (87,0)	643 (60,2)	877 (83,0)	507 (48,0)
Neutrófilos <sup>b</sup>	922 (86,3)	761 (71,3)	859 (81,3)	696 (65,9)
Fatiga	868 (81,3)	71 (6,6)	849 (80,4)	73 (6,9)
Estomatitis/faringitis	694 (65,0)	32 (3,0)	547 (51,8)	15 (1,4)
Vómitos	591 (55,3)	68 (6,4)	416 (39,4)	32 (3,0)
	General n (%)	Grado 3/4 n (%)	General n (%)	Grado 3/4 n (%)
SGPT (ALT) <sup>b</sup>	579 (54,2)	19 (1,8)	561 (53,1)	25 (2,4)
Retención de líquidos <sup>b, c</sup>	558 (52,2)	16 (1,5)	539 (51,0)	15 (1,4)
Mialgia	544 (50,9)	52 (4,9)	353 (33,4)	15 (1,4)
Diarrea	484 (45,3)	55 (5,1)	589 (55,8)	52 (4,9)
Neuropatía sensorial	478 (44,8)	20 (1,9)	316 (29,9)	6 (0,6)
SGOT (AST) <sup>a</sup>	454 (42,5)	9 (0,8)	401 (38,0)	11 (1,0)
Artralgia	424 (39,7)	32 (3,0)	230 (21,8)	11 (1,0)
Cambios en las uñas	423 (39,6)	0	246 (23,3)	0
Plaquetas <sup>b</sup>	350 (32,8)	13 (1,2)	667 (63,2)	57 (5,4)
Menstruación irregular	311 (29,1)	213 (19,9)	340 (32,2)	226 (21,4)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alteración del gusto	290 (27,2)	0	312 (29,5)	0
Estreñimiento	289 (27,1)	10 (0,9)	232 (22,0)	6 (0,6)
Exantema/descamación	277 (25,9)	14 (1,3)	241 (22,8)	4 (0,4)
Sofocos/rubor	230 (21,5)	0	192 (18,2)	0
Lagrimo	228 (21,3)	3 (0,3)	109 (10,3)	0
Fosfatasa alcalina <sup>b</sup>	206 (19,3)	3 (0,3)	215 (20,4)	3 (0,3)
Anorexia	205 (19,2)	5 (0,5)	222 (21,0)	5 (0,5)
Dispepsia/ardor estomacal	203 (19,0)	3 (0,3)	211 (20,0)	4 (0,4)
Dolor de cabeza	175 (16,4)	6 (0,6)	160 (15,2)	3 (0,3)

Disnea	166 (15,5)	16 (1,5)	157 (14,9)	18 (1,7)
Aumento de peso	159 (14,9)	3 (0,3)	154 (14,6)	2 (0,2)
Infección sin neutropenia	135 (12,6)	20 (1,9)	98 (9,3)	16 (1,5)
Dolor o cólico abdominal	132 (12,4)	4 (0,4)	141 (13,4)	5 (0,5)
Insomnio	119 (11,1)	1 (0,1)	93 (8,8)	0
Neutropenia febril	116 (10,9)	116 (10,9)	103 (9,8)	103 (9,8)
Fiebre (sin neutropenia)	116 (10,9)	4 (0,4)	70 (6,6)	3 (0,3)
Reacción alérgica/hipersensibilidad	105 (9,8)	15 (1,4)	139 (13,2)	26 (2,5)
Dolor de huesos	104 (9,7)	4 (0,4)	67 (6,3)	1 (0,1)
Infección con neutropenia grado 3/4	98 (9,2)	98 (9,2)	81 (7,7)	81 (7,7)
Dolor <sup>d</sup>	86 (8,1)	4 (0,4)	57 (5,4)	0
Conjuntivitis	86 (8,1)	0	35 (3,3)	0
Mareos / aturdimiento	78 (7,3)	7 (0,7)	70 (6,6)	4 (0,4)
Creatinina <sup>b</sup>	72 (6,7)	5 (0,5)	102 (9,7)	6 (0,6)
Reacción cutánea en manos/pies	72 (6,7)	15 (1,4)	29 (2,7)	0
Epistaxis	72 (6,7)	0	104 (9,8)	4 (0,4)
Pérdida de peso	71 (6,6)	0	56 (5,3)	1 (0,1)
Sequedad en la piel	69 (6,5)	0	41 (3,9)	0
Tos	66 (6,2)	2 (0,2)	36 (3,4)	0
Rinitis <sup>d</sup>	64 (6,0)	1 (0,1)	47 (4,5)	0

	General n (%)	Grado 3/4 n (%)	General n (%)	Grado 3/4 n (%)
Escalofríos violentos, escalofríos	63 (5,9)	0	54 (5,1)	0
Infección con recuentos de glóbulos blancos desconocido	59 (5,5)	59 (5,5)	38 (3,6)	38 (3,6)
Neuropatía motora	57 (5,3)	4 (0,4)	38 (3,6)	3 (0,3)
Bilirrubina <sup>b</sup>	54 (5,1)	4 (0,4)	61 (5,8)	4 (0,4)
Reacción en el lugar de la inyección	50 (4,7)	1 (0,1)	61 (5,8)	2 (0,2)
Sequedad bucal	43 (4,0)	0	29 (2,7)	0
Función ventricular izquierda	37 (3,5)	5 (0,5)	15 (1,4)	1 (0,1)
Palpitaciones	36 (3,4)	0	47 (4,5)	0
Taquicardia sinusal	19 (1,8)	0	23 (2,2)	0
Hipotensión	10 (0,9)	0	13 (1,2)	2 (0,2)

AC-TH = doxorubicina y ciclofosfamida, seguido de Taxotere® en combinación con trastuzumab. TCH= Taxotere® en combinación con trastuzumab y [carboplatino](#).

<sup>b</sup> Independientemente de la causalidad

<sup>c</sup> Los Eventos adversos de retención de líquidos se definen como "solo edema", o "solo aumento de peso", o "solo edema pulmonar", o "edema y aumento de peso", o "edema y edema pulmonar", o "edema + aumento de peso + edema pulmonar". "Retención de líquidos" corresponde al [término](#) "edema" de la NCI-CTC.

<sup>d</sup> Término COSTART.

**La incidencia acumulativa a los 3 años de todos los eventos cardíacos sintomáticos fue 2,36% y 1,16% en los grupos de AC TH y TCH, respectivamente (versus 0,52% en el grupo de control de AC T). La incidencia acumulativa a los 3 años de eventos de ICC (grado 3 o 4) fue 1,9% y 0,4% en los grupos de AC TH y TCH, respectivamente (versus 0,3% en el grupo de control de AC T).**

### Tratamiento combinado con Taxotere® en cáncer pulmonar de células no-pequeñas

A continuación se muestran los eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importante. En esta tabla se incluyen los datos de seguridad de un total de 807 pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas irresecable estadios IIIB o IV y sin antecedentes de quimioterapia previa que fueron tratados en los grupos de terapia combinada con Taxotere® de un estudio controlado aleatorizado, abierto, de tres grupos. Estas reacciones se describen mediante los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI y se consideran como posible o probablemente relacionados con el tratamiento en estudio, excepto las toxicidades hematológicas o si se indica lo contrario.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Tabla 33 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que están recibiendo Taxotere® en combinación con Cisplatino (Cis) o Carboplatino (Cb)**

Evento adverso	Taxotere®75 + Cis 75 n = 406 %	Taxotere®75 + Cb (AUC 6 mg/mL.min) n = 401 %
Hematología		
<u>Neutropenia<sup>c</sup></u>		
Todas	91,1	85,8
Grado 3/4	74,8	74,4
Anemia		
Todas	88,6	89,5
Grado 3/4	6,9	10,5
<u>Trombocitopenia<sup>c</sup></u>		
Todas	14,9	25,1
Grado 3/4	2,7	7,0
Infección		

Todas	14,3	19,5
Grado 3/4	5,7	7,7
Fiebre en ausencia de infección		
Todas	17,2	16,5
Grado 3/4	1,2	0,5
<u>Neutropenia febril<sup>c</sup></u>	4,9	3,7
Reacción de <u>hipersensibilidad<sup>a</sup></u>		
Todas	10,6	10,2
Grado 3/4	2,5	2,0
Cutáneas		
<u>Trastornos de las uñas<sup>b</sup></u>		
Todas	13,3	9,7
Todos los AE severos	0,7	0,0
Piel		
Todas	11,1	14,0
Grado 3/4	0,2	0,2
Retención de líquidos <sup>b</sup>		
Todas	25,9	18,7
Todos los AE severos	0,7	1,0
Gastrointestinales		
Náuseas/Vómitos		
Todas	73,9	55,6
Grado 3/4	12,1	7,0
Diarrea		
Todas	41,1	29,7
Grado 3/4	6,4	4,5
<u>Anorexia<sup>b</sup></u>		
Todas	28,8	19,7
Todos los AE severos	4,9	2,5
Estomatitis		
Todas	23,4	24,7
Grado 3/4	2,0	0,2
Estreñimiento	9,4	6,5
Neurológicos		
Neurosensoriales		

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todas	40,4	22,9
Grado 3/4	3,7	0,7
Neuromotores		
Todas	12,8	10,2
Grado 3/4	2,0	2,0
Otros		
Alopecia		
Todas	73,6	68,3
Grado 3	0,7	1,0
Astenia <sup>g</sup>		
Todas	51,5	45,9
Todos los AE severos	9,9	6,7
Mialgia <sup>h</sup>		
Todas	13,8	12,2
Todos los AE severos	0,5	0,5
Reacciones en el lugar de la infusión	6,2	6,7
Dolor	5,4	6,2

<sup>g</sup> Reemplaza el término "Alergia" del NCI

<sup>h</sup> Término COSTART y sistema de graduación

<sup>c</sup> Se presentan las incidencias independientemente de la relación

<sup>g</sup> Los ciclos en los que los pacientes recibieron G-CSF se consideraron como no evaluables para neutropenia, a menos que la neutropenia fuera igual a Grado 4.

## Tratamiento combinado con Taxotere® en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración

Los siguientes datos se basan en la experiencia de 332 pacientes, que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® cada 3 semanas en combinación con la dosis de 5mg de prednisona o prednisolona por vía oral dos veces al día (TAX 327).

Tabla 34 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes con cáncer de próstata que recibieron Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona (TAX 327)

Evento adverso	75 mg/m <sup>2</sup> de Taxotere® cada 3 semanas + 5 mg de prednisona (o prednisolona) dos veces al día n = 332 %	
	Todos	G 3/4
Anemia	66,5	4,9
Infección	12,0	3,3
Neutropenia	40,9	32,0
Trombocitopenia	3,4	0,6
Neutropenia febril	2,7	-
Epistaxis	3,0	0,0
Reacciones alérgicas	6,9	0,6
Retención de líquidos	24,4	0,6
Neuropatía sensorial	27,4	1,2
Neuropatía motora	3,9	0,0
Alopecia	65,1	-
Cambios en las uñas	28,3	0,0
Exantema/Descamación	3,3	0,3
Náuseas	35,5	2,4
Diarrea	24,1	1,2
Estomatitis/Faringitis	17,8	0,9
Alteración del gusto	17,5	0,0

Vómitos	13,3	1,2
Anorexia	12,7	0,6
Tos	1,2	0,0
Disnea	4,5	0,6
Función ventricular izquierda	3,9	0,3
Fatiga	42,8	3,9
Mialgia	6,9	0,3
Lagrimeo	9,3	0,6
Artralgia	3,0	0,3

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Tratamiento combinado con Taxotere® en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado de alto riesgo o cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas**

Los datos de la siguiente tabla se basan en la experiencia de 545 pacientes, que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® cada 3 semanas en combinación con prednisona o prednisolona y cuidados estándar (STAMPEDE – MRC PR08).

Tabla 35 - Eventos adversos independientes de la relación causal, con una incidencia reportada >5%, en pacientes con cáncer de próstata que recibieron Taxotere® en combinación con prednisona o prednisolona y cuidados estándar, tanto en poblaciones metastásicas como no metastásicas (STAMPEDE – MRC PR08)

Sistema Efecto Adverso	Taxotere® 75mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas + 10 mg diarias de prednisona (o prednisolona) n=545 %	
	Todos los grados	G>3
<i>Sangre/Médula Espinal</i> Neutropenia	19	12
<i>Sanguíneo y linfático</i> Anemia	30	0
Neutropenia febril	15	15
<i>Reacciones alérgicas</i> Hipersensibilidad	9	1
<i>Desórdenes endocrinos</i> Sofocos	61	1
Impotencia	31	3
<i>Metabólico y nutricional</i> Anorexia	9	0
<i>Psiquiátrico</i> Insomnio	24	1
<i>Sistema Nervioso</i> Dolor de cabeza	11	0
Mareos	9	0
<i>Ocular</i> Visión borrosa	6	0
<i>Respiratorio</i> Disnea	16	1
Tos	11	0
Infección del tracto respiratorio superior	10	1
<i>Desórdenes gastrointestinales</i> Diarrea	35	3
Estomatitis	28	0
Estreñimiento	27	0
Nauseas	24	0
Dispepsia	22	0
Dolor abdominal	14	0
Flatulencia	10	0
Vómitos	9	1
<i>Desórdenes hepáticos</i> Aumento de la ALT	7	0
<i>Toxicidad de piel</i> Cambio en uñas	41	1
Rash	8	0
<i>Musculoesquelético</i> Dolor de huesos	17	1
Dolor generalizado	16	0
Artralgia	13	0
Mialgia	13	0
<i>Renal</i> Micción frecuente	28	0
<i>Trastornos generales</i> Letargia	70	2
Síntomas parecidos a la gripe	11	0
Astenia	10	0
Fiebre	8	1
Candidiasis oral	8	0
<i>Edema periférico</i> Retención de líquidos	17	0

El análisis se realizó según el tratamiento real iniciado (independiente del brazo asignado del estudio).

El peor grado de eventos adversos durante los primeros 6 meses del estudio fueron reportados.

**Tratamiento combinado con Taxotere® en el adenocarcinoma gástrico**

Los datos de la siguiente tabla se basan en la experiencia de 221 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado y sin antecedentes de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada, que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 36 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con adenocarcinoma gástrico que están recibiendo Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo. (TAX 325)

Evento adverso	75 mg/m <sup>2</sup> de Taxotere® +75 mg/m <sup>2</sup> de cisplatino+750 mg/m <sup>2</sup> de 5-fluorouracilo n = 221	
	Todos %	Grado 3/4 %
Anemia	96,8	18,2
Neutropenia	95,5	82,3
Fiebre con ausencia de infección	30,8	1,8
Trombocitopenia	25,5	7,7
Infección	16,7	12,7
Neutropenia febril	15,9	N/D
Infección neutropénica	14,1	N/D
Reacciones alérgicas	9,0	1,8
Retención de líquidos	14,9	0,0
Letargo	56,1	18,6
Neurosensoriales	38,0	7,7

Neuromotores	6,3	1,8
Mareos	8,1	2,7
Alopecia	66,5	5,0
Exantema/prurito	8,1	0,5
Cambios en las uñas	8,1	0,0
Descamación de la piel	1,8	0,0
Náuseas	71,9	14,5
Vómitos	61,1	14,5
Anorexia	44,8	10,4
Estomatitis	59,3	20,8
Diarrea	74,7	19,5
Estreñimiento	10,0	0,9
Esofagitis/disfagia/odinofagia	9,0	0,9
Dolor/cólico gastrointestinal	7,7	1,4
Disritmias cardíacas	1,8	0,9
Lagrimo	8,1	0,0
Alteración de la audición	4,1	0,0

- Neutropenia febril o infección neutropénica

Se presentó neutropenia febril y/o infección neutropénica en el 28,6% de los pacientes, independientemente del uso de G-CSF. Se utilizó G-CSF como profilaxis secundaria en solamente el 18,6% de los pacientes (10% de los ciclos) del grupo de TCF. La neutropenia febril y/o infección neutropénica se presentó con una incidencia menor; el 12,2% cuando los pacientes recibieron profilaxis con G-CSF y el 26,9% sin profilaxis con G-CSF.

#### Tratamiento combinado con Taxotere® en el cáncer de cabeza y cuello

La siguiente tabla resume los datos de seguridad obtenidos en 174 pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN) localmente avanzado inoperable, que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.



Tabla 37 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clinicamente importantes en pacientes con SCCHN que están recibiendo Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo. (TAX 323):

Evento adverso	75 mg/m <sup>2</sup> de Taxotere® + 75 mg/m <sup>2</sup> de cisplatino + 750 mg/m <sup>2</sup> de 5-fluorouracilo n=174	
	Todos %	Grado 3/4 %
Neutropenia	93,1	76,3
Anemia	89,1	9,2
Trombocitopenia	23,6	5,2
Infección	15,5	6,3
Fiebre con ausencia de infección	14,4	0,6
Infección neutropénica	11,0	0
Neutropenia febril*	5,2	0
Alergias	2,9	0
Retención de líquidos	20,1	0
Edema solamente	12,6	0
Aumento de peso solamente	5,7	0
Letargo	37,9	3,4
Neurosensoriales	16,7	0,6
Mareos	1,1	
Alopecia	79,9	10,9
Exantema/prurito	8,6	0
Secedad en la piel	5,2	0
Descamación	4,0	0,6
Náuseas	43,7	0,6
Estomatitis	42,0	4,0
Diarrea	29,3	2,9
Vómitos	25,9	0,6
Anorexia	15,5	0,6
Estreñimiento	6,9	0
Esofagitis/disfagia/odinofagia	5,7	0,6
Dolor/cólico gastrointestinal	5,2	-
Ardor estomacal	4,0	-
Sangrado gastrointestinal	1,1	0,6
Alteración del gusto y del olfato	10,3	-
Disritmia cardíaca	0,6	0,6
Isquemia miocárdica	1,7	1,7
Venoso	1,1	1,1
Mialgia	6,3	0,6
Dolor asociado a cáncer	1,1	0,6
Lagrimo	1,7	0
Conjuntivitis	1,1	0
Alteración de la audición	5,7	0
Pérdida de peso	9,8	0

\* Neutropenia febril: fiebre concomitante grado ≥ 2 con neutropenia grado 4 que requiere antibióticos i.v. y/u hospitalización.

La siguiente tabla resume los datos de seguridad obtenidos en 251 pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado que fueron tratados con 75 mg/m<sup>2</sup> de Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.





Tabla 38 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con SCCHN que están recibiendo Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo. (TAX 324)

Evento adverso	75mg/m <sup>2</sup> de Taxotere® + 100mg/m <sup>2</sup> de cisplatino + 1000mg/m <sup>2</sup> de 5-fluorouracilo n=251	
	Todos %	Grado 3/4 %
Neutropenia	94,8	83,5
Anemia	90,0	12,4
Trombocitopenia	27,5	4,0
Infección	13,1	3,6
Fiebre con ausencia de infección	26,3	3,6
Infección neutropénica	6,5	N/D
Neutropenia febril*	12,1	N/D
Alergias	0,4	0,0
Retención de líquidos	13,1	1,2
Edema solamente	12,0	1,2
Aumento de peso solamente	0,4	0,0

Letargo	58,6	4,0
Neurosensoriales	11,6	1,2
Neuromotores	7,2	0,4
Mareos	9,6	2,0
Alopecia	67,7	4,0
Exantema/prurito	12,7	0,0
Sequedad en la piel	2,8	0,4
Descamación	2,0	0,0
Náuseas	75,7	13,9
Estomatitis	64,5	20,7
Diarrea	42,2	6,8
Vómitos	56,2	8,4
Anorexia	37,8	12,0
Estreñimiento	13,9	0,4
Esofagitis/disfagia/odinofagia	21,9	12,0
Dolor/cólico gastrointestinal	6,0	1,2
Ardor estomacal	8,8	0,8
Sangrado gastrointestinal	2,0	0,4
Alteración del gusto y del olfato	19,5	0,4
Disritmia cardíaca	3,2	0,2
Isquemia de miocardio	0,8	0,8
Trastorno venoso	0,8	0,4
Mialgia	5,2	0,4
Dolor asociado a cáncer	3,2	1,2
Lagrimo	1,6	0,0
Conjuntivitis	0,8	0,0

Alteración de la audición	11,2	1,2
Pérdida de peso	11,2	0,0

Los TEAEs clínicamente importantes se determinaron con base en la frecuencia, severidad e impacto clínico del evento adverso.

\* Neutropenia febril: fiebre concomitante grado  $\geq 2$  con neutropenia grado 4 que requiere antibióticos Lx y/u hospitalización.

## Experiencias poscomercialización

- **Hipersensibilidad**

Se han informado muy raros casos de choque anafiláctico. Muy rara vez estos casos dieron como resultado un desenlace fatal en los pacientes que recibieron premedicación.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad al docetaxel con un desenlace potencialmente fatal (frecuencia desconocida) en pacientes que previamente han experimentado reacciones de hipersensibilidad al paclitaxel.

- **Cutáneas**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Casos de lupus eritematoso cutáneo, erupciones vesiculares como eritema multiforme, casos de reacciones adversas severas de la piel como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada han sido reportados con docetaxel. Cambios pseudo-esclerodérmicos generalmente precedidos por linfedema periférico han sido reportados con docetaxel. En algunos casos múltiples factores como infecciones concomitantes, medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos. Se han reportado casos de alopecia permanente (frecuencia desconocida).

- **Retención de líquidos**

Rara vez se han informado deshidratación y edema pulmonar.

- **Gastrointestinales**

Se han reportado casos de enterocolitis (frecuencia desconocida), incluyendo colitis, colitis isquémica y enterocolitis neutropénica, con un desenlace potencialmente fatal (frecuencia desconocida).

Se han informado raras apariciones de deshidratación que han sido reportadas como consecuencia de eventos gastrointestinales incluyendo enterocolitis y perforación gastrointestinal. Se han informado raros casos de íleo y obstrucción intestinal.

- **Neurológicos**

Se han observado raros casos de convulsiones o pérdida de la conciencia transitoria con la administración de docetaxel. Estas reacciones a veces se presentan durante la infusión del medicamento.

- **Cardiovasculares**

Se han informado raras apariciones de eventos tromboembólicos venosos e infarto de miocardio.

Arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular (frecuencia desconocida), algunas veces fatal, ha sido reportada en pacientes tratados con docetaxel en combinación con regímenes que incluyen doxorubicina, 5-fluoracilo y/o ciclofosfamida.

- **Hepáticos**

Se han informado muy raros casos de hepatitis, a veces fatal principalmente en los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes.

- **Trastornos del oído y del laberinto**

Se han informado raros casos de ototoxicidad, trastornos de la audición y/o pérdida de la audición, incluyendo casos asociados a otros medicamentos ototóxicos.

- **Trastornos de los ojos**

Se han informado raros casos de lacrimación con o sin conjuntivitis y muy rara vez casos de obstrucción del conducto lagrimal que generaron excesivo lagrimeo principalmente en los pacientes que reciben otros agentes antitumorales concomitantemente.

Se han informado raros casos de trastornos visuales transitorios (destellos, flogonazos, escotomas) característicamente durante la infusión del medicamento y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Fueron reversibles con la interrupción de la infusión.

Se han reportado casos de edema macular cistoide en pacientes tratados con docetaxel y con otros taxanos.

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado raramente síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía/neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria y fenómeno de recuerdo de la radiación, y pueden estar asociados con un desenlace fatal. Se han informado raros casos de neumonitis por radiación en los pacientes que reciben radioterapia concomitante.

- **Trastornos generales y condiciones del sitio de la inyección**

La reacción de memoria en el sitio de la inyección (reacción recurrente de la piel en el lugar de anterior extravasación al administrar docetaxel en un sitio diferente) se ha observado en el lugar de anterior extravasación (frecuencia desconocida).

- **Trastornos sanguíneos y linfáticos**

Se ha informado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo en asociación a sepsis o falla multiorgánica.

- **Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)**

Se ha reportado la aparición de segundas neoplasias malignas primarias (frecuencia desconocida), incluyendo linfoma no Hodgkin y cáncer renal, asociadas a docetaxel cuando éste se utiliza en combinación con otros tratamientos anticancerígenos que se sabe están asociados con segundas neoplasias malignas primarias. Se ha reportado leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (frecuencia desconocida) en estudios clínicos de vital importancia para cáncer de mama que utilizan el régimen TAC.

- **Trastornos renales y urinarios**

Se han informado insuficiencia renal y falla renal, la mayoría de estos casos estuvieron asociados a medicamentos nefrotóxicos concomitantes.

- **Trastornos del metabolismo y la nutrición**

Casos de desequilibrio electrolítico han sido reportados. Se han reportado casos de hiponatremia, generalmente asociados con deshidratación, vómito y neumonía. Se observó hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, usualmente en asociación con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea.

#### **Nuevas interacciones:**

El uso concomitante de Taxotere® con inhibidores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo: Ketoconazole, Itraconazole, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, y voriconazole) debe ser considerado.

- **Pacientes de edad avanzada**

Un análisis de los datos de seguridad en los pacientes de más de 60 años de edad tratados con terapia combinada de Taxotere®+capecitabina mostró un aumento en la incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento, eventos adversos serios relacionados con el tratamiento y abandonos prematuros del tratamiento debido a eventos adversos en comparación con los pacientes menores de 60 años de edad.

La proporción de pacientes de edad avanzada fue 5,5% y 6,6% en los regímenes AC TH y TCH, respectivamente, y es demasiado limitada para permitir extraer conclusiones acerca de los eventos adversos que se presentan según la edad (<65 años versus ≥65 años).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio realizado en pacientes con NSCLC que nunca recibieron quimioterapia previa (TAX 326), 148 pacientes del grupo tratado con Taxotere®+cisplatino tenían 65 años de edad o más, y 15 pacientes tenían 75 años de edad y más; no se observaron diferencias generales en la efectividad cuando los pacientes mayores fueron comparados con los pacientes de menor edad. En los pacientes de edad avanzada del grupo tratado con Taxotere®+cisplatino, hubo una tendencia a presentar más diarrea y neurotoxicidad grado 3/4 (ambas fueron más frecuentes y severas) en comparación con el grupo tratado con vinorelbina+cisplatino.

En el grupo tratado con Taxotere®+carboplatino, 114 pacientes tenían 65 años de edad o más, y 15 pacientes tenían 75 años de edad y más. En este grupo, hubo una tendencia a presentar más diarrea e Infección grado 3/4, y una tendencia a presentar menos náuseas/vómitos, eventos de neurotoxicidad y neurosensoriales en comparación con el grupo tratado con vinorelbina+cisplatino.

De los 333 pacientes tratados con Taxotere® cada tres semanas en el estudio de cáncer de próstata (TAX 327), 209 pacientes tenían 65 años de edad o más y 68 pacientes eran mayores de 75 años. No se identificaron diferencias en la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes de menor edad. En los pacientes tratados con Taxotere® cada tres semanas, la incidencia de anemia, infección, cambios en las uñas, anorexia, pérdida de peso, aumentó un  $\geq 10\%$  en los pacientes que tenían 65 años de edad o más en comparación con los pacientes de menor edad.

De los 545 pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel cada 3 semanas en un estudio de cáncer de próstata sensible a hormonas (STAMPEDE), 296 pacientes tenían 65 años o más y 48 pacientes tenían 75 años o más. No se reportó ningún efecto adverso con mayor incidencia (al menos 10% más alta) en pacientes que tenían 65 años o más, sin embargo, hubo una tendencia hacia eventos adversos más frecuentes en comparación con pacientes más jóvenes. En pacientes de 75 años o más, al ser comparados con pacientes más jóvenes, se reportó una incidencia mayor de neutropenia, anemia, diarrea, disnea e infecciones del trato respiratorio superior (al menos 10% más alta). No se evaluó si estos efectos adversos estaban causalmente relacionados al tratamiento. No se reportó ninguna evidencia de la heterogeneidad en los efectos del tratamiento entre pacientes jóvenes y de edad avanzada.

Entre los 221 pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico (TAX325), 54 tenían 65 años de edad o más y 2 pacientes eran mayores de 75 años. En este estudio, el número de pacientes que tenían 65 años de edad o más no fue suficiente para determinar si respondían de manera diferente a los pacientes de menor edad. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes de menor edad. La incidencia de los siguientes eventos adversos (todos los grados): letargo, estomatitis, diarrea, neutropenia febril/infección neutropénica aumentó un  $\geq 10\%$  en los pacientes que tenían 65 años de edad o más en comparación con los pacientes de menor edad. Los pacientes de edad avanzada tratados con TCF deben ser estrechamente monitoreados.

Entre los 174 y 251 pacientes que recibieron el tratamiento de inducción con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TPF) para el SCCHN en los estudios TAX 323 y TAX 324, solamente 18 (10%) y 32 (13%) pacientes tenían 65 años de edad o más, respectivamente. El número de pacientes de edad avanzada que recibieron este régimen no fue suficiente para determinar si los pacientes geriátricos respondieron de manera diferente a los pacientes de menor edad.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias que puedan poseer efectos sinérgicos o antagónicos peligrosos**

Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de docetaxel se puede modificar con la administración concomitante de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A como ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina y troleandromicina. Como consecuencia, se debe tener precaución al tratar pacientes con estos fármacos como terapia concomitante dado que existe la posibilidad de una significativa interacción.

La unión de docetaxel a proteínas es elevada (>95%).

Si bien no se ha investigado formalmente la posible interacción *in vivo* de docetaxel con medicamentos administradas concomitantemente, los medicamentos con fuerte unión a proteínas *in vitro* como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol y valproato sódico no afectaron la unión a proteínas de docetaxel. Además, dexametasona no afecta la unión a proteínas de docetaxel. Docetaxel no afecta la unión a proteínas de digoxina.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión IP CCDS V38 LRC 11-Apr-19. Revisión local: julio de 2019

#### **3.4.1.3 PLAQUINOL TABLETAS DE 400 MG**

Expediente : 29818  
Radicado : 20191124508 / 20191152121  
Fecha : 08/08/2019  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia

Composición:

Cada tableta contiene 400 mg de Hidroxicloroquina Sulfato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Antiamebiano, antipaludico, manejo de artritis reumatoidea refractaria a las terapias de primera linea como antiinflamatorios no esteroides. Tratamiento de lupus eritematoso sistémico y discoides.

Contraindicaciones:

##### 1. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, ulcera peptica, neuropatías, discrasias sanguíneas, embarazo, debe administrarse con precaución en pacientes

##### 2. Nuevas advertencias:

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo, debe practicarse un examen oftalmológico cuidadoso para ambos ojos, con oftalmoscopio, para determinación de agudeza visual, campo visual central, visión del color y fondo de ojo.

Después, el examen debe repetirse al menos una vez al año.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La toxicidad retiniana se relaciona directamente con la dosis. El riesgo de lesiones retinianas es bajo con dosis diarias de hasta 6.5 mg/kg de peso corporal. El exceder la dosis diaria recomendada incrementa en forma notable el riesgo de toxicidad retiniana. El examen oftalmoscópico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones:

Dosis diarias que excedan de 6.5 mg/kg de peso corporal ideal. el uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas;

Insuficiencia renal: dosis acumulativas superiores a 200g

Ancianos: disminución de la agudeza visual.

Si se presenta algún trastorno visual (agudeza visual, visión de color), debe suspenderse inmediatamente el medicamento y observarse estrechamente al paciente por posible progresión del trastorno. Los cambios retinianos (y los trastornos visuales) pueden progresar incluso después de suspender la terapia

El uso concomitante de hidroxycloroquina con medicamentos conocidos de inducir toxicidad retinal, como tamoxifén no es recomendado.

La hidroxycloroquina ha demostrado causar hipoglucemia severa inclusive con pérdida de la conciencia, que puede amenazar la vida de los pacientes tratados con o sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxycloroquina deben ser advertidos sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados a ésta. Los pacientes que presentan síntomas clínicos sugestivos de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxycloroquina, deben ser evaluados a través de niveles séricos de glucosa, y tratados de ser necesario.

En casos muy raros se han reportado comportamientos suicidas en pacientes tratados con hidroxycloroquina.

Desórdenes extrapiramidales pueden ocurrir con el tratamiento con hidroxycloroquina.

### 3. Nuevas precauciones:

Casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, en algunos casos con desenlaces fatales, han sido reportados en pacientes tratados con plaquinol®. Se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía y se debe suspender plaquinol® si la cardiomiopatía se desarrolla. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular.

Debe tenerse cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal, en los que podría ser necesario reducir la dosis, lo mismo que en aquellos que reciben medicamentos que, se sabe, afectan estos órganos. Adminístrese con precaución en pacientes con alcoholismo o conjuntamente con medicamentos hepatotóxicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También debe tenerse cautela en pacientes con trastornos neurológicos, gastrointestinales (por ejemplo úlcera péptica) o sanguíneos, en pacientes con sensibilidad a quinina y en pacientes con deficiencia de 6-fosfato dehidrogenasa, porfiria y psoriasis.

Los pacientes con terapia a largo plazo deben practicarse recuento sanguíneo completo en forma periódica y debe suspenderse la hidroxiquina si se producen alteraciones.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de 4-aminoquinolonas. Por tanto, los pacientes deben estar advertidos de mantener hidroxiquina fuera del alcance de los niños.

Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a examen periódico de la función musculoesquelética y de los reflejos tendinosos. Si se presenta debilidad, debe suspenderse el medicamento.

Malaria: hidroxiquina no es efectiva contra cepas de *p. falciparum* resistentes a cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *p. vivax*, *p. ovale* y *p. malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión CAC-CCDS V8- v11 + CCDSV12 + AEMPS Revisión: Agosto 2019
- Información para prescribir versión IP\_V11\_V12\_LRC 26-Jul-28 – Revisión Agosto 2019

Nuevas indicaciones:

Antiamebiano, Antipalúdico. Manejo de la artritis reumatoidea refractaria a las terapias de primera línea como antiinflamatorios no esteroideos. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico y discoide.

Nueva dosificación:

Para administración oral exclusivamente. Cada dosis debe ser administrada con las comidas o con un vaso de leche. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.

Nota: Todas las dosis se refieren al sulfato de hidroxiquina y no a la base equivalente.

En enfermedades reumáticas:

La hidroxiquina es de acción acumulativa, por lo que se requiere de varias semanas para alcanzar el beneficio terapéutico. Durante este periodo inicial pueden aparecer algunos efectos secundarios leves. Si no se observa mejoría después de pasados seis meses, el tratamiento debe suspenderse.

- Artritis reumatoidea: En adultos, iniciar con 400 a 600 mg/día.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si se produjeran efectos adversos se debe disminuir temporalmente la dosis inicial; posteriormente (normalmente a los 5-10 días) la dosis puede aumentarse de forma gradual.
- Para terapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día

Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debería considerar suspender el tratamiento.

- Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, éste se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.

- La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal.

- Artritis crónica juvenil: No debe exceder los 6,5 mg/kg o los 400 mg/día, o lo que sea menor.

-Lupus eritematoso sistémico o discoideo: En adultos, iniciar con 400 a 800 mg/día. Paraterapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día.

-Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debería considerar suspender el tratamiento.

-Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, este se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.

-La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal.

-Enfermedades por fotosensibilidad: El tratamiento debe restringirse a los periodos de máxima exposición a la luz solar. En adultos, 400 mg/día son suficientes.

Paludismo y Malaria:

En el tratamiento de supresión:

- En adultos, 400 mg semanales (equivalente a 310 mg base), el mismo día de la semana.
- Adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 31 kg), la dosis supresora semanal es de 6,5 mg/Kg, pero sin exceder la dosis de los adultos.
- Si las circunstancias lo permiten, la terapia de supresión debería comenzar dos semanas antes de la exposición. Sin embargo, en caso contrario, una dosis inicial de carga doble, de 800 mg, en adultos y 12,9 mg/kg, en niños (sin exceder los 800 mg), puede ser administrada en dos dosis con 6 horas de diferencia.

El tratamiento de supresión debe continuarse durante 8 semanas después de haber abandonado el área endémica.

En el tratamiento de la fase aguda:

En adultos, una dosis inicial de 800 mg seguida de 400 mg en las 6 u 8 horas siguientes y 400 mg por 2 días consecutivos (para un total de 2 gramos de sulfato de hidroxycloquina). Un método alternativo, administrar una dosis única de 800 mg, ha demostrado ser efectivo.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





La dosis para adultos y niños puede ser también calculada de acuerdo al peso corporal, tal como se indica a continuación:

En adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 31 kg), una dosis total de 32 mg/kg (máximo 2 gr), distribuida en tres días, de la siguiente forma:

Primera dosis 12,9 mg/Kg (máximo 800 mg);  
Segunda dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) seis horas después de la primera dosis;  
Tercera dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) dieciocho horas después de la segunda dosis;  
Cuarta dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) veinticuatro horas después de la tercera dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal o hepática alteradas.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Retinopatía y trastornos oculares

Se ha reportado degeneración macular y puede ocurrir daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado con hidroxycloquina, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento, los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa, daño renal.

No se recomienda el uso concomitante de hidroxycloquina con medicamentos que causen toxicidad retiniana como tamoxifén. Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, la hidroxycloquina debe ser inmediatamente descontinuada y el paciente debe ser observado debido a la posibilidad de progresión de los cambios en la retina (y alteraciones visuales) incluso después del cese de la terapia.

Hipoglucemia

Se ha demostrado que la hidroxycloquina causa hipoglucemia grave, incluso con pérdida de la conciencia que pone en riesgo la vida, en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con Hidroxycloquina deben ser advertidos del riesgo de hipoglicemia y de los signos y síntomas asociados. Los pacientes que presenten síntomas sugestivos de hipoglicemia durante el tratamiento con Hidroxycloquina, deben controlar su nivel de glucosa sanguínea y si es necesario reevaluar el tratamiento.

Prolongación del intervalo QT

La hidroxycloquina tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en pacientes con factores de riesgo específicos, por lo que debe ser usado con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido y documentado y/o con factores de riesgo conocidos para prolongación de dicho intervalo tales como:

- Enfermedad cardíaca, como falla cardíaca, infarto de miocardio.
- Condiciones pro-arrítmicas como bradicardia (<50 lpm.)
- Antecedentes de disritmias ventriculares.
- Hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregida.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Administración concomitante con agentes que prolongan el intervalo QT ya que eso puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar al aumentar las concentraciones del fármaco. Por lo tanto, no se deben exceder las dosis recomendadas.

#### Toxicidad Cardíaca Crónica

Debe considerarse toxicidad cardíaca crónica cuando son diagnosticados trastornos de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrio ventricular) en pacientes tratados con hidroxiquina, se han reportado casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, con desenlace fatal en algunos casos, se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de presentarse, la terapia con hidroxiquina debe ser discontinuada.

#### Otros monitoreos en tratamientos a largo plazo

Se han descrito alteraciones hematológicas como agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia asociadas con derivados de 4-aminoquinolina. Los pacientes con terapia a largo plazo deben tener recuentos periódicos de sangre completa, y la hidroxiquina debe interrumpirse si se desarrollan anomalías.

En pacientes en tratamiento prolongado se ha descrito miopatía, neuromiopatía y debilidad muscular (especialmente de los músculos proximales), que puede estar asociada con cambios sensoriales leves, ausencia o hipoactividad del reflejo tendinoso (hiporreflexia) y una conducción nerviosa anormal.

La miopatía puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tardar varios meses. Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a un examen periódico de la función del músculo esquelético y los reflejos tendinosos. Si se produce debilidad muscular, el medicamento debe ser retirado.

#### Posible riesgo carcinogénico

Los datos experimentales mostraron un riesgo potencial de inducir mutaciones genéticas. Los datos de carcinogenicidad de los animales sólo están disponibles para una especie para el fármaco parental cloroquina y este estudio fue negativo. En humanos, no hay datos suficientes para descartar un mayor riesgo de cáncer en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo.

Se han reportado, casos muy raros de conducta suicida en pacientes tratados con Hidroxiquina.

Se pueden presentar trastornos extrapiramidales con Plaquinol®.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Debe tenerse precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal, ya que el riesgo de retinopatía y otras reacciones adversas puede verse incrementado. Pueden requerir reducción de la dosis y también en aquellos que toman medicamentos que afectan estos órganos o alcohol ya que se han descrito casos aislados de función hepática alterada/fallo hepático, por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Asimismo, debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad gastrointestinal, neurológica (en especial en pacientes con historial de epilepsia) o

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hematológica, así como en individuos con sensibilidad a la quinina y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (en estos pacientes se han descrito casos de hemólisis e insuficiencia renal, psoriasis, porfiria y/o miastenia gravis, ya que puede precipitar una exacerbación de estas dos últimas.

También debe tenerse precaución en pacientes de edad avanzada, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por este medicamento y en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas ya que puede provocar una reagudización de la misma.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas, por lo que se debe advertir a los pacientes que mantengan la hidroxiclороquina fuera del alcance de los niños.

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.

Debe administrarse con precaución en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas.

Malaria: Hidroxiclороquina no es efectiva contra cepas de *P. falciparum* resistentes a Cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

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

- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Inserto versión CAC-CCDS V8- v11 + CCDSV12 + AEMPS Revisión: Agosto 2019**
- **Información para prescribir versión IP\_V11\_V12\_LRC 26-Jul-28 – Revisión Agosto 2019**

#### **Nuevas precauciones y advertencias**

#### **Advertencias y Precauciones especiales de empleo**

- **Retinopatía y trastornos oculares**

**Se ha reportado degeneración macular y puede ocurrir daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado con hidroxiclороquina, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento, los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa, daño renal.**

**No se recomienda el uso concomitante de hidroxiclороquina con medicamentos que causen toxicidad retiniana como tamoxifén. Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, la hidroxiclороquina debe ser inmediatamente descontinuada y el paciente debe**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ser observado debido a la posibilidad de progresión de los cambios en la retina (y alteraciones visuales) incluso después del cese de la terapia.

- **Hipoglucemia**

Se ha demostrado que la hidroxiclороquina causa hipoglucemia grave, incluso con pérdida de la conciencia que pone en riesgo la vida, en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con Hidroxiclороquina deben ser advertidos del riesgo de hipoglicemia y de los signos y síntomas asociados. Los pacientes que presenten síntomas sugestivos de hipoglicemia durante el tratamiento con Hidroxiclороquina, deben controlar su nivel de glucosa sanguínea y si es necesario reevaluar el tratamiento.

- **Prolongación del intervalo QT**

La hidroxiclороquina tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en pacientes con factores de riesgo específicos, por lo que debe ser usado con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido y documentado y/o con factores de riesgo conocidos para prolongación de dicho intervalo tales como:

- Enfermedad cardíaca, como falla cardíaca, infarto de miocardio.
- Condiciones pro-arrítmicas como bradicardia (<50 lpm.)
- Antecedentes de disritmias ventriculares.
- Hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregida.
- Administración concomitante con agentes que prolongan el intervalo QT ya que eso puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar al aumentar las concentraciones del fármaco. Por lo tanto, no se deben exceder las dosis recomendadas.

- **Toxicidad Cardíaca Crónica**

Debe considerarse toxicidad cardíaca crónica cuando son diagnosticados trastornos de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrio ventricular) en pacientes tratados con hidroxiclороquina, se han reportado casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, con desenlace fatal en algunos casos, se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de presentarse, la terapia con hidroxiclороquina debe ser descontinuada.

- **Otros monitoreos en tratamientos a largo plazo**

Se han descrito alteraciones hematológicas como agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia asociadas con derivados de 4-aminoquinolina. Los pacientes con terapia a largo plazo deben tener recuentos periódicos de sangre completa, y la hidroxiclороquina debe interrumpirse si se desarrollan anormalidades.

En pacientes en tratamiento prolongado se ha descrito miopatía, neuromiopatía y debilidad muscular (especialmente de los músculos proximales), que puede

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estar asociada con cambios sensoriales leves, ausencia o hipoactividad del reflejo tendinoso (hiporreflexia) y una conducción nerviosa anormal.

La miopatía puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tardar varios meses. Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a un examen periódico de la función del músculo esquelético y los reflejos tendinosos. Si se produce debilidad muscular, el medicamento debe ser retirado.

- **Posible riesgo carcinogénico**

Los datos experimentales mostraron un riesgo potencial de inducir mutaciones genéticas. Los datos de carcinogenicidad de los animales sólo están disponibles para una especie para el fármaco parental cloroquina y este estudio fue negativo. En humanos, no hay datos suficientes para descartar un mayor riesgo de cáncer en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo.

- **Se han reportado, casos muy raros de conducta suicida en pacientes tratados con Hidroxicloroquina.**

- **Se pueden presentar trastornos extrapiramidales con Plaquinol®.**

- **Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.**

- **Debe tenerse precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal, ya que el riesgo de retinopatía y otras reacciones adversas puede verse incrementado. Pueden requerir reducción de la dosis y también en aquellos que toman medicamentos que afectan estos órganos o alcohol ya que se han descrito casos aislados de función hepática alterada/fallo hepático, por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Asimismo, debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad gastrointestinal, neurológica (en especial en pacientes con historial de epilepsia) o hematológica, así como en individuos con sensibilidad a la quinina y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (en estos pacientes se han descrito casos de hemólisis e insuficiencia renal, psoriasis, porfiria y/o miastenia gravis, ya que puede precipitar una exacerbación de estas dos últimas.**

- **También debe tenerse precaución en pacientes de edad avanzada, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por este medicamento y en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas ya que puede provocar una reagudización de la misma.**

- **Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas, por lo que se debe advertir a los pacientes que mantengan la hidroxicloroquina fuera del alcance de los niños.**

- **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.**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Debe administrarse con precaución en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas.
- Malaria: Hidroxicloroquina no es efectiva contra cepas de *P. falciparum* resistentes a Cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión CAC-CCDS V8- v11 + CCDSV12 + AEMPS revisión: Agosto 2019 y la información para prescribir versión IP\_V11\_V12\_LRC 26-Jul-28 – revisión Agosto 2019 en cuanto a lo aprobado y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

Así mismo, no se encontraron modificaciones en la nueva indicación e información de posología solicitada en comparación con lo aprobado bajo registro sanitario.

#### 3.4.1.4 ZYTIGA® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20105885  
Radicado : 20181235209 / 20191134186  
Fecha : 16/07/2019  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de Nucleo - Fase Intragranular: Abiraterona Acetato

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Zytiga®, junto con prednisona o prednisolona, está indicado para: tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no presenten síntomas o estos sean muy leves, tras no haber tenido éxito con el tratamiento de privación de andrógenos. El tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano.

Contraindicaciones:

Embarazo

Precauciones y advertencias:

Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos a causa de un exceso de mineralocorticoides.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005696 emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.4.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión Marzo 21 de 2017
- Información para prescribir versión Marzo 21 de 2017

Nuevas indicaciones:

Zytiga® en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso con el tratamiento de privación de andrógenos;
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa conteniendo un taxano.

ZYTIGA® está indicado en combinación con prednisona o prednisolona y con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sin tratamiento hormonal previo (mHNCP, por sus siglas en inglés) o para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC, por sus siglas en inglés) de diagnosticado reciente de alto riesgo.

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Inserto versión Marzo 21 de 2017**
- **Información para prescribir versión Marzo 21 de 2017**

Nuevas indicaciones:

**Zytiga® en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:**

- **El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso con el tratamiento de privación de andrógenos;**
- **El tratamiento del cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa conteniendo un taxano.**

**ZYTIGA® está indicado en combinación con prednisona o prednisolona y con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sin tratamiento hormonal previo (mHNCP, por sus siglas en inglés) o para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC, por sus siglas en inglés) de diagnosticado reciente de alto riesgo.**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión marzo 21 de 2017 y la Información para prescribir versión marzo 21 de 2017.**

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.4.1.5 REVOLADE® TABLETAS 25mg  
REVOLADE® TABLETAS 50mg**

Expediente : 20019167 / 20019264  
Radicado :  
20181265660 / 20191151985  
20181265662 / 20191151929  
Fecha : 08/08/2019  
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene Eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de Eltrombopag

Cada tableta recubierta contiene Eltrombopag olamina equivalente a 50 mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

**Indicaciones:**

Del expediente 20019167

El Eltrombopag esta indicado para aumentar el recuento de plaquetas y reducir o prevenir hemorragias en los pacientes con purpura trombocitopenica inmunitaria (idiopatica) (pti) cronica previamente tratada.

El Eltrombopag esta indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con infeccion cronica por el virus de la hepatitis c (hcv) para:

- permitir el inicio del tratamiento con interferon.
- optimizar el tratamiento con interferon.
- el Eltrombopag esta indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplasica severa (aas) que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Del expediente 20019264

**Nuevas indicaciones:**

Revolade está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia.

Revolade está indicado en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis c (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:

- permitir el inicio del tratamiento con interferón;
- optimizar el tratamiento con interferón.

Revolade está indicado para el tratamiento de las citopenias en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

**Contraindicaciones:**

Del expediente 20019167

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Del expediente 20019264

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

**Advertencias y precauciones:**

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad del Eltrombopag en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

**Hepatotoxicidad:**

a administración de Eltrombopag puede causar anomalías de laboratorio hepatobiliares, hepatotoxicidad grave y lesión hepática potencialmente mortal.

En los estudios clínicos que se llevaron a cabo en pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con pti crónica tratados con Eltrombopag se observaron aumentos en los valores séricos de alanina-aminotransferasa (alt), aspartato-aminotransferasa (ast) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con pti crónica se notificaron eventos adversos de elevación de la alt en el 5,7% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con pti crónica se notificaron elevaciones de la alt 3 veces el límite superior del intervalo normal (3 x lsn) en el 4,7% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv se notificaron valores de alt o ast 3 x lsn en el 34% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Eltrombopag en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En total, se notificaron valores de bilirrubina total  $\geq 1,5$  x lsn en el 76% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y en el 50% del grupo del placebo.

Deben medirse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Eltrombopag, cada dos semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas de función hepática, es necesario repetir los análisis en el plazo de tres a cinco días. Si las alteraciones se confirman, se harán pruebas de función hepática de control hasta que los resultados se normalicen, se estabilicen o vuelvan a los valores iniciales. Se debe interrumpir el tratamiento con Eltrombopag si aumentan los valores de alt 3 x lsn en pacientes con función hepática normal o 3 x valor inicial (o  $>5$  x lsn, el valor que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento y si el aumento es:

**Progresivo,**

Persiste durante al menos cuatro semanas, o se acompaña de hiperbilirrubinemia directa, o se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o de signos de descompensación hepática.

La administración de Eltrombopag a pacientes con hepatopatía debe hacerse con precaución. En los pacientes con pti y disfunción hepática, el tratamiento con el Eltrombopag debe comenzar con una dosis más baja.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón alfa, los pacientes con infección crónica por el hcv y cirrosis corren el riesgo de sufrir descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron Eltrombopag para conseguir el recuento de plaquetas necesario para el tratamiento antiviral, las observaciones toxicológicas indicativas de descompensación hepática fueron más frecuentes en el grupo del Eltrombopag (13%) que en el grupo del placebo (7%).

El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes con hipoalbuminemia (< 3,5 g/l) o una puntuación inicial  $\geq 10$  en el índice meld (modelofend-stage liver disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón.

En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por descompensación hepática, deberá suspenderse también el tratamiento con Eltrombopag.

#### Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas por encima del intervalo normal supone un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos en pacientes con pti se han observado eventos tromboembólicos con cifras bajas y normales de plaquetas.

En los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia (como el factor v leiden, la deficiencia de atiii o el síndrome antifosfolípido), la administración de Eltrombopag debe hacerse con precaución. Se hará un seguimiento estrecho del recuento de plaquetas y, si supera los valores deseados, se valorará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Eltrombopag.

En estudios en adultos con pti se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ete) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Estos ete consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (acv) isquémico y sospecha de déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

El Eltrombopag no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación  $\geq 5$  en la escala de child-pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, la administración de Eltrombopag a pacientes con disfunción hepática debe hacerse con precaución.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ete 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con Eltrombopag y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ete más frecuente en los dos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y menos del 1% de los pacientes del grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ete. La mayoría de los ete se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Eltrombopag una vez al día durante 14 días.

Presentaron ete seis de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Eltrombopag (todos en el sistema venoso portal) y dos de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro un infarto de miocardio).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cinco pacientes tratados con Eltrombopag presentaron un ete en los 14 días siguientes a la última dosis de Eltrombopag y con un recuento de plaquetas > 200.000/?l.

El Eltrombopag no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo. Hemorragia después de suspender el tratamiento con Eltrombopag.

En la mayoría de los pacientes, el recuento de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de dos semanas desde la suspensión del tratamiento con Eltrombopag, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos provoca efectivamente hemorragias. Tras la interrupción del tratamiento con Eltrombopag se debe hacer un seguimiento semanal del recuento de plaquetas durante cuatro semanas.

#### Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas

Existe la preocupación teórica de que los agonistas del tpo-r puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematopoyéticas preexistentes, como los smd. En los ensayos clínicos en adultos con pti (n = 493) o infección por el hcv (n = 1439) no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de neoplasias malignas en general, y hematológicas en particular, entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con Eltrombopag. Esto coincide con la información de las investigaciones preclínicas en las que la incubación de líneas celulares de smd, de diversas leucemias y de tumores sólidos (colon, próstata, ovario y pulmón) con Eltrombopag no dio lugar a una proliferación de células malignas.

#### Cataratas

En los estudios toxicológicos del Eltrombopag en roedores se observaron cataratas. Se recomienda vigilar la posible aparición de cataratas.

En estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el hcv que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo del Eltrombopag y el 5% de los del grupo del placebo presentaron cataratas de nueva aparición o empeoramiento de cataratas ya existentes al inicio.

#### Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad:

##### Fecundidad

En ratas, la administración de dosis de Eltrombopag equivalentes al doble y al triple, respectivamente, de la exposición clínica humana determinada mediante el auc no afectó la fecundidad de machos y hembras.

##### Embarazo

En estudios en ratas y conejos gestantes, el Eltrombopag no fue teratógeno, pero causó una baja incidencia de costillas cervicales (malformación fetal) y una disminución del peso fetal con dosis que fueron tóxicas para la madre.

No se han realizado estudios comparativos adecuados sobre el uso de Eltrombopag en mujeres embarazadas. Se desconoce el efecto que pueda tener el Eltrombopag en el embarazo humano. El Eltrombopag solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el posible riesgo para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si el Eltrombopag pasa a la leche humana. El Eltrombopag solo debe utilizarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el lactante.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004867 y Auto No. 2019005043 respectivamente, emitido mediante Acta No. 03 de 2019,

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



numeral 3.4.1.13, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir y/o Inserto (NPI) Ref. No. N/A de fecha de distribución 24 de julio de 2018
- Declaración sucinta (NSS) Ref. No. N/A de fecha de distribución 24 de julio de 2018

Nuevas indicaciones:

Revolade está indicado:

- para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (mayores de 1 año de edad) con trombocitopenia inmunitaria (TPI) previamente tratada de al menos 6 meses de duración desde el diagnóstico para aumentar el número de plaquetas y reducir o prevenir la hemorragia;
- en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia a efectos de:
  - permitir el inicio del tratamiento con interferón,
  - optimizar el tratamiento con interferón;
- en combinación con el tratamiento inmunodepresor estándar, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos o pediátricos de 2 años en adelante que presentan anemia aplásica severa (AAS) para el tratamiento de las citopenias en pacientes con AAS que han respondido de forma insuficiente al tratamiento inmunodepresor.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología Y Administración

Posología

El esquema posológico de Revolade debe individualizarse en función del número de plaquetas del paciente.

Población destinataria general

Trombocitopenia inmunitaria

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ . Los ajustes de la dosis se hacen en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumentó habitualmente entre 1 y 2 semanas después de comenzar el tratamiento con Revolade y disminuyó entre 1 y 2 semanas después de suspenderlo.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Esquema posológico inicial

#### Adultos y pacientes pediátricos de 6 a 17 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con TPI adultos y pediátricos de 6 a 17 años de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

#### Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con TPI pediátricos de 1 a 5 años de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

### Monitorización y ajuste de la dosis

#### Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con Revolade, se debe ajustar la dosis a fin de alcanzar y mantener una cifra de plaquetas  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ , lo que sea necesario para reducir el riesgo de hemorragia. No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.

Durante el tratamiento con Revolade es necesario realizar regularmente pruebas hematológicas y de la función hepática, y la dosis debe modificarse en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 1. Durante el tratamiento con Revolade, también se debe hacer un hemograma completo semanal, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica, hasta que el número de plaquetas se estabilice ( $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  durante al menos 4 semanas). Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

Tabla 1 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con TPI

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/d. <sup>#</sup>
$\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ a $\leq 400\ 000/\mu\text{l}$	Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
$> 400\ 000/\mu\text{l}$	Interrumpir el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea $< 150\ 000/\mu\text{l}$ , reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*



# En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.

\* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

El ajuste posológico habitual, ya sea un aumento o una disminución, es de 25 mg una vez al día. Sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario combinar comprimidos de distintas dosis farmacéuticas en días diferentes o reducir la frecuencia de administración.

Después de cada ajuste de la dosis de Revolade, se debe controlar el número de plaquetas como mínimo una vez por semana durante 2 o 3 semanas. Para observar el efecto del ajuste de la dosis en la respuesta plaquetaria del paciente antes de considerar un nuevo aumento de la dosis hay que esperar al menos 2 semanas. En pacientes con cirrosis hepática (disfunción hepática) de cualquier grado, se debe esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis.

Cuando se cambie de formulación entre los comprimidos recubiertos y el polvo para suspensión oral deberá vigilarse el número de plaquetas cada semana durante 2 semanas.

#### Suspensión del tratamiento

##### Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Si después de 4 semanas de tratamiento con 75 mg de Revolade una vez al día el número de plaquetas no alcanza un nivel suficiente como para evitar hemorragias de importancia clínica, se debe suspender el tratamiento.

##### Trombocitopenia asociada a hepatitis C crónica (VHC)

Cuando se administre Revolade en combinación con antivirales, deben consultarse los detalles relativos a la administración de estos medicamentos en la correspondiente información completa para la prescripción.

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade con la cual se logre y mantenga una cifra de plaquetas que permita iniciar y optimizar el tratamiento antiviral. Los ajustes de la dosis se harán en función de la respuesta plaquetaria. No se debe utilizar Revolade para normalizar el número de plaquetas. En los estudios clínicos, la cifra de plaquetas aumenta habitualmente en la primera semana de tratamiento con Revolade.

#### Esquema posológico inicial

##### Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

En los pacientes con infección crónica por el VHC de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

##### Monitorización y ajuste de la dosis

La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se debe controlar la cifra de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de Revolade según sea necesario para evitar una reducción de la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el número de

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el recuento de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe exceder la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón  $\alpha$  o ribavirina en la información para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con VHC durante el tratamiento antiviral

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50 000/ $\mu$ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/d.
$\geq$ 200 000/ $\mu$ l a $\leq$ 400 000/ $\mu$ l	Disminuir en 25 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.*
> 400 000/ $\mu$ l	Interrumpir el tratamiento con Revolade y aumentar la frecuencia de los controles del número de plaquetas a 2 veces por semana. Una vez que el número de plaquetas sea < 150 000/ $\mu$ l, reanudar el tratamiento con una dosis diaria más baja.*

\* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.

#### Suspensión del tratamiento

En los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1, 4 o 6 que no logren una respuesta virológica a la semana 12, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Revolade independientemente de la decisión de continuar o no el tratamiento con interferón. Si al cabo de 24 semanas de tratamiento el ARN del VHC sigue siendo detectable, se suspenderá el tratamiento con Revolade.

La administración de Revolade deberá finalizar cuando se suspenda el tratamiento antiviral. También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 2) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática.

#### Tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa

Revolade debe instaurarse al mismo tiempo que el tratamiento inmunodepresor estándar.

No se debe sobrepasar la dosis inicial de Revolade.

#### Esquema posológico inicial

Pacientes adultos y adolescentes de 12 a 17 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 150 mg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes adultos y adolescentes con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 75 mg una vez al día durante 6 meses.



Pacientes pediátricos de 6 a 11 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 75 mg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 6 a 11 años con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 37,5 mg una vez al día durante 6 meses.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 2,5 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

En los pacientes pediátricos de 2 a 5 años con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 1,25 mg/kg una vez al día durante 6 meses.

Tabla 3 Posología del tratamiento inmunodepresor estándar administrado con Revolade en el ensayo pivotal

<u>Fármaco</u>	<u>Dosis administrada en el ensayo pivotal</u>
<u>Inmunoglobulina antitimocítica equina (h-ATG)</u>	<u>40 mg/kg/d, según el peso corporal real, administrados por vía intravenosa los días 1 a 4 del período de tratamiento de 6 meses.</u>
<u>Ciclosporina*</u> <u>(dosis terapéutica para 6 meses de tratamiento, del día 1 al mes 6, con dosis ajustadas para obtener una C<sub>min</sub> terapéutica ideal de entre 200 y 400 µg/l)</u>	<p><u>Pacientes de 12 años en adelante:</u> <u>3 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</u></p> <p><u>Pacientes mayores de 20 años con índice de masa corporal superior a 35 o pacientes de 12 a 20 años con índice de masa corporal superior al percentil 95:</u> <u>3 mg/kg (según el peso corporal normalizado)<sup>#</sup> administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 6 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</u></p> <p><u>Pacientes pediátricos de 2 a 11 años:</u> <u>6 mg/kg (según el peso corporal real) administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</u></p> <p><u>Pacientes con índice de masa corporal superior al percentil 95:</u> <u>6 mg/kg (según el peso corporal normalizado)<sup>#</sup> administrados por vía oral cada 12 horas (dosis diaria total de 12 mg/kg/d) durante 6 meses a partir del día 1 (inclusive).</u></p>
<u>Ciclosporina</u> <u>(dosis de mantenimiento, del mes 6 al mes 24)</u>	<p><u>Pacientes con respuesta hematológica en el mes 6:</u> <u>Dosis fija diaria de 2 mg/kg por vía oral</u></p>

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





<b><u>Fármaco</u></b>	<b><u>Dosis administrada en el ensayo pivotal</u></b>
	durante 18 meses más.
<p><i>* Es posible que se tenga que ajustar la dosis de ciclosporina para alcanzar la concentración mínima ideal recomendada arriba cuando la ciclosporina se usa junto con otros tratamientos; véase la información para la prescripción correspondiente de la ciclosporina.</i></p> <p><i># Punto intermedio entre el peso corporal ideal y el peso corporal real.</i></p>	

#### Monitorización y ajuste de la dosis de eltrombopag

A lo largo del tratamiento con Revolade, se deben llevar a cabo análisis de hematología clínica y pruebas de la función hepática con regularidad.

La pauta posológica de Revolade se modificará en función de las cifras de plaquetas, tal y como se expone en la Tabla 4.

En la Tabla 5 se resumen las recomendaciones de reducción posológica, interrupción temporal o suspensión definitiva de Revolade para el tratamiento de las anomalías de la función hepática o los eventos tromboembólicos.

Tabla 4 Ajuste de la dosis de Revolade en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa

<b><u>Número de plaquetas</u></b>	<b><u>Ajuste de la dosis o respuesta</u></b>
$\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ a $\leq 400\ 000/\mu\text{l}$	Disminuir la dosis diaria en 25 mg cada 2 semanas hasta la dosis más baja que mantenga el número de plaquetas en $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ . En pacientes pediátricos menores de 12 años, disminuir la dosis en 12,5 mg.*
$> 400\ 000/\mu\text{l}$	Suspender el tratamiento con Revolade durante una semana. Cuando el número de plaquetas sea $< 200\ 000/\mu\text{l}$ , reanudar el tratamiento con Revolade con una dosis diaria 25 mg menor (o 12,5 mg menor en los pacientes pediátricos menores de 12 años).*
<p><i>* En los pacientes que estén recibiendo 25 mg de Revolade una vez al día, considerar una reducción de la dosis a 12,5 mg una vez al día o bien a 25 mg en días alternos.</i></p>	



Tabla 5 Modificaciones posológicas recomendadas en caso de anomalías de la función hepática o eventos tromboembólicos

<u>Evento</u>	<u>Recomendación</u>
<u>Anomalías en las pruebas de función hepática</u>	<p><u>Aumento de la alanina-transaminasa (ALT) &gt; 6 x LSN:</u>  <u>Suspender el tratamiento con Revolade.</u>  <u>Cuando la ALT sea &lt; 5 x límite superior de la normalidad (LSN), reanudar el tratamiento con Revolade con la misma dosis.</u></p> <p><u>Aumento de la ALT &gt; 6 x LSN después de la reanudación de Revolade (no atribuible a otros factores determinantes, como la enfermedad del suero, la sepsis o el uso de antimicóticos azólicos):</u>  <u>Determinar la ALT como mínimo cada 3 o 4 días.</u></p> <p><u>Si la ALT se mantiene en &gt; 6 x LSN al repetir los análisis sanguíneos:</u>  <u>Suspender el tratamiento con Revolade.</u>  <u>Cuando la ALT sea &lt; 5 x LSN, reanudar el tratamiento con Revolade con una dosis diaria 25 mg menor que la anterior.</u></p> <p><u>Si con la dosis reducida reaparece una ALT &gt; 6 x LSN:</u>  <u>Reducir la dosis diaria de Revolade en 25 mg hasta que la ALT sea &lt; 5 x LSN.</u></p> <p><u>No se dispone de datos sobre modificaciones posológicas en caso de anomalías de la función hepática en pacientes pediátricos. Si el médico lo considera pertinente, debe contemplarse una modificación posológica proporcional a la de los adultos (p. ej., 12,5 mg).</u></p>
<u>Eventos tromboembólicos</u>	<p><u>Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus, o infarto de miocardio en cualquier momento del tratamiento con Revolade:</u>  <u>Suspender el tratamiento con Revolade pero mantener la h-ATG y la ciclosporina. Si el número de plaquetas supera las 50 000/μl en el momento de la trombosis, se recomienda administrar enoxaparina u otro anticoagulante idóneo (si está indicado desde el punto de vista clínico) hasta que dicho número disminuya a menos de 20 000/μl o hasta terminar un tratamiento anticoagulante estándar de 3 a 6 meses.</u></p>

#### Suspensión del tratamiento

La duración total del tratamiento con Revolade es de 6 meses.

También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (véase la Tabla 4) o si aparecen ciertos eventos adversos (véase la Tabla 5).



### Anemia aplásica severa refractaria

#### Esquema posológico inicial

#### Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día.

#### Monitorización y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica, que puede tardar hasta 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con Revolade. La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ . No se debe exceder la dosis de 150 mg una vez al día. Durante el tratamiento con Revolade, se deben realizar regularmente pruebas hematológicas y hepáticas; la posología se debe ajustar en función de la cifra de plaquetas, según se indica en la Tabla 6.

Tabla 6 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con anemia aplásica severa

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
< 50 000/ $\mu\text{l}$ después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/d. En los pacientes de ascendencia asiática o con disfunción hepática que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
$\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ a $\leq 400\ 000/\mu\text{l}$ en cualquier momento	Disminuir en 50 mg la dosis diaria. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de este ajuste de la dosis y de cada ajuste posterior.
> 400 000/ $\mu\text{l}$	Suspender la administración de Revolade al menos una semana. Una vez que el número de plaquetas sea < 150 000/ $\mu\text{l}$ , reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
> 400 000/ $\mu\text{l}$ después de 2 semanas de tratamiento con la dosis más baja de Revolade.	Suspender el tratamiento con Revolade.

Retirada gradual en caso de respuesta en las tres series hemáticas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance una cifra de plaquetas > 50 000/ $\mu\text{l}$ , una cifra de hemoglobina > 10 g/dl en ausencia de transfusión de eritrocitos y una cifra absoluta de neutrófilos (CAN) >  $1 \times 10^9/\text{l}$  durante más de 8 semanas, se debe reducir la dosis de Revolade hasta en un 50%. Si después de 8 semanas de tratamiento con la dosis reducida las cifras permanecen estables, se debe suspender la administración de Revolade y se deben hacer hemogramas de control. Si el número de plaquetas disminuye hasta valores < 30 000/ $\mu\text{l}$ , la cifra de hemoglobina hasta < 9 g/dl o la CAN hasta <  $0,5 \times 10^9/\text{l}$ , se podrá reanudar la administración de Revolade a la dosis previa.



### Suspensión del tratamiento

Si al cabo de 16 semanas de tratamiento no se ha obtenido una respuesta hematológica, se debe suspender la administración de Revolade. Si se observan anomalías citogenéticas nuevas, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 6) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática

### Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

#### Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha a los pacientes con disfunción renal.

#### Disfunción hepática

En los pacientes con TPI y cirrosis hepática (disfunción hepática, puntuación  $\geq 5$  en la escala de Child-Pugh), el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y monitorización estrecha.

Si se considera imprescindible utilizar Revolade en pacientes con TPI y disfunción hepática, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con disfunción hepática, hay que esperar 3 semanas antes de aumentar la dosis de Revolade.

La dosis inicial de Revolade en los pacientes con hepatitis C crónica y disfunción hepática y en los pacientes con AAS refractaria y disfunción hepática es de 25 mg una vez al día.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior se excluyó de la participación a aquellos que tuvieran valores iniciales de AST/ALT  $> 5 \times$  LSN. En los pacientes que reciben tratamiento de primera línea con Revolade y presentan disfunción hepática, es necesario determinar la dosis inicial teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la tolerabilidad y la monitorización estrecha de la función hepática.

#### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Revolade en pacientes con TPI pediátricos menores de 1 año, con infección crónica por VHC, con AAS refractaria ni en pacientes menores de 2 años con AAS no tratada anteriormente con tratamiento inmunodepresor definitivo

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los datos sobre la administración de Revolade a pacientes mayores de 65 años son escasos. En los estudios clínicos de Revolade no se observaron diferencias de importancia clínica en la seguridad del fármaco entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes. En otros informes clínicos tampoco se han señalado diferencias de respuesta entre los pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes, aunque no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes de edad avanzada sean más sensibles al fármaco.

#### Modo de administración

Revolade debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después del consumo de productos como los antiácidos, los derivados lácteos o los suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (p. ej., aluminio, calcio, hierro, magnesio, selenio y zinc).

Revolade puede tomarse con alimentos con un bajo contenido de calcio ( $< 50$  mg) o preferiblemente sin calcio.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Nuevas precauciones y advertencias

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en otros trastornos trombocitopénicos, como la trombocitopenia secundaria a la quimioterapia y los síndromes mielodisplásicos (SMD).

### Hepatotoxicidad:

La administración de Revolade puede causar anomalías en las pruebas de la función hepatobiliar, hepatotoxicidad severa y lesión hepática potencialmente mortal.

### Datos clínicos

En los estudios clínicos de pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI que recibieron Revolade, se observaron aumentos en los valores séricos de ALT, aspartato-transaminasa (AST) y bilirrubina indirecta.

Estas anomalías fueron en su mayoría leves (grado 1-2) y reversibles, y no se acompañaron de síntomas de importancia clínica que indicaran un deterioro de la función hepática. En dos estudios comparativos con placebo en adultos con TPI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI, se notificaron elevaciones de la ALT  $\geq 3$  veces mayores que el LSN en el 4,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en ninguno (el 0%) de los pacientes del grupo del placebo.

En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC se notificaron valores de ALT o AST de al menos el triple del LSN ( $\geq 3 \times$  LSN) en el 34% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 38% del grupo del placebo. La administración de Revolade en combinación con peginterferón/ribavirina se asocia a hiperbilirrubinemia indirecta. En términos generales, se notificaron valores de bilirrubina total  $\geq 1,5 \times$  LSN en el 76% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 50% del grupo del placebo.

En un ensayo clínico sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior que recibieron Revolade junto con h-ATG y ciclosporina, se notificaron casos de ALT o AST  $> 3 \times$  LSN con bilirrubina total  $> 1,5 \times$  LSN en el 43,5% (40/92) de los pacientes. Ninguna de esas elevaciones provocó la suspensión definitiva del tratamiento.

En el estudio de fase II, de un solo grupo, sobre el tratamiento en monoterapia de pacientes con AAS refractaria, en el 5% de los pacientes se notificaron valores de ALT o AST  $> 3 \times$  LSN acompañados de cifras de bilirrubina total (indirecta)  $> 1,5 \times$  LSN. Se presentaron cifras de bilirrubina total  $> 1,5 \times$  LSN en el 14% de los pacientes.

### Ajuste de la dosis

En los pacientes con TPI, infección por el VHC y AAS refractaria deben determinarse las concentraciones séricas de ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Revolade, cada 2 semanas durante la fase de ajuste de dosis y mensualmente una vez alcanzada una dosis estable. El eltrombopag inhibe la UDP-glucuronosiltransferasa UGT1A1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, lo cual puede provocar hiperbilirrubinemia indirecta. En presencia de hiperbilirrubinemia, se debe analizar la bilirrubina fraccionada. En caso de anomalías en las pruebas séricas de la función hepática, es necesario evaluarlas volviendo a repetir los análisis en un plazo de 3 a 5 días. Si las

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anomalías se confirman, se deben hacer pruebas séricas de la función hepática de control hasta que las anomalías se resuelvan, se establezcan o regresen al nivel inicial. Se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si los valores de ALT son  $\geq 3 \times$  LSN (aumentan) en pacientes con función hepática normal, o son  $\geq 3 \times$  valor inicial (o  $> 5 \times$  LSN, lo que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento, y si el aumento cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- es progresivo;
- persiste  $\geq 4$  semanas;
- se acompaña de hiperbilirrubinemia directa;
- se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o signos de descompensación hepática.

Antes de instaurar Revolade para el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica severa deben determinarse la ALT, la AST y la bilirrubina. Los aumentos de la ALT que aparezcan durante el tratamiento deben tratarse según las recomendaciones que figuran en la Tabla 5.

Se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con TPI o AAS refractaria aquejados asimismo de disfunción hepática, el tratamiento con Revolade debe comenzar con una dosis más baja.

#### Lesión hepática severa

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los ensayos clínicos. El aumento de los parámetros analíticos hepáticos mejoró o se resolvió después de la interrupción temporal o la suspensión definitiva de Revolade. En un ensayo clínico realizado en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior o con AAS refractaria no se identificaron casos de lesión hepática severa relacionada con Revolade, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en las indicaciones de AAS los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d), y dada la naturaleza de la reacción, en esta población de pacientes podría aparecer una lesión hepática inducida por fármacos.

#### Descompensación hepática (administración junto con interferón)

Durante el tratamiento con interferón  $\alpha$ , los pacientes con infección crónica por el VHC y cirrosis corren el riesgo de sufrir una descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En dos estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de Revolade (13%) que en el del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes que al inicio del estudio tenían hipoalbuminemia ( $< 3,5$  g/dl) o una puntuación  $\geq 10$  en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar los signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón correspondiente. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por una descompensación hepática, se suspenderá también el tratamiento con Revolade.

#### Complicaciones trombóticas o tromboembólicas

Una cifra de plaquetas superior al intervalo normal de valores presenta un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos de Revolade en pacientes con TPI se han observado eventos tromboembólicos cuando el número de plaquetas era normal o bajo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolípido). Se hará un seguimiento estrecho del número de plaquetas y, si supera los

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



valores deseados, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Revolade).

En los estudios de adultos con TPI, se observaron 21 eventos trombóticos o tromboembólicos (ETE) en 17 de 446 pacientes (3,8%). Los ETE consistieron en: embolia (incluida la embolia pulmonar), trombosis venosa profunda, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, ictus isquémico y presunto déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se han señalado casos de ETE en el ensayo clínico con pacientes de AAS refractaria, pero hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos en esta indicación era reducido. Como en la indicación de AAS los pacientes reciben la máxima dosis autorizada (150 mg/d) y dada la naturaleza de la reacción, no puede descartarse la aparición de ETE en esta población de pacientes.

Revolade no debe usarse en pacientes con disfunción hepática (puntuación  $\geq 5$  en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con disfunción hepática.

En dos estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón, presentaron ETE 31 de los 955 pacientes (3%) tratados con Revolade y 5 de los 484 pacientes (1%) del grupo del placebo. El ETE más frecuente en ambos grupos de tratamiento fue la trombosis venosa portal (1% de los pacientes en el grupo de Revolade y  $< 1\%$  de los pacientes en el grupo del placebo). No se observó una relación temporal específica entre el comienzo del tratamiento y la aparición de los ETE. La mayoría de los ETE se resolvieron y no motivaron la suspensión del tratamiento antiviral.

En un estudio comparativo en pacientes con trombocitopenia y hepatopatía crónica (n = 288, población de análisis de seguridad) sometidos a procedimientos invasivos programados, el riesgo de trombosis venosa portal aumentó en los pacientes tratados con 75 mg de Revolade una vez al día durante 14 días. Presentaron ETE 6 de los 143 adultos (4%) con hepatopatía crónica que recibieron Revolade (en todos los casos ETE del sistema venoso portal) y 2 de los 145 pacientes (1%) del grupo del placebo (uno en el sistema venoso portal y el otro sufrió un infarto de miocardio). En cinco de los (seis) pacientes tratados con Revolade que presentaron algún ETE el evento se registró en los 14 días siguientes a la última dosis de Revolade y con una cifra de plaquetas superior a 200 000/ $\mu$ l.

Revolade no está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatopatía crónica que se estén preparando para un procedimiento invasivo.

Hemorragia posterior a la suspensión del tratamiento con Revolade:

En la mayoría de los pacientes con TPI o infección por el VHC, el número de plaquetas vuelve a los valores iniciales en las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con Revolade, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia y en algunos casos puede producir hemorragias. Tras suspender el tratamiento con Revolade se debe hacer un seguimiento semanal de la cifra de plaquetas durante 4 semanas.

Neoplasias malignas y progresión de neoplasias malignas:

Existe un riesgo teórico de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de neoplasias malignas hematológicas preexistentes, como los SMD. No se ha demostrado la efectividad ni la seguridad de Revolade para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD. Revolade no debe usarse fuera de los ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia debida a un SMD.

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en pacientes afectados de SMD con trombocitopenia y riesgo intermedio-1, intermedio-2 o alto según el Sistema Pronóstico Internacional (IPSS), que recibieron azacitidina en combinación con Revolade o con placebo, se canceló por intrascendencia y

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumento de progresión del SMD (por ejemplo, a LMA). Un total de 356 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 (179 en el grupo de Revolade y 177 en el del placebo) y estratificados mediante el IPSS en las categorías de riesgo intermedio-1 (n = 64 [36%]), intermedio-2 (n = 79 [44%]) y alto (n = 36 [20%]), en el grupo de Revolade, y de riesgo intermedio-1 (n = 65 [37%]), intermedio-2 (n = 79 [45%]) y alto (n = 33 [19%]), en el grupo del placebo. Los pacientes recibieron Revolade (en una dosis inicial de 200 mg una vez al día y luego hasta un máximo de 300 mg una vez al día), o bien el placebo, en combinación con azacitidina durante al menos seis ciclos. Según la evaluación centralizada, hubo 76 (42%) casos de supervivencia sin progresión en el grupo de Revolade y 67 (38%) en el del placebo. Siempre según la evaluación centralizada, evolucionaron a LMA 21 (12%) pacientes del grupo de Revolade y 10 (6%) pacientes del grupo del placebo. En el análisis final, las cifras de supervivencia global favorecían al grupo del placebo: 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de Revolade frente a 51 (29%) en el grupo del placebo.

#### Cataratas

En los estudios toxicológicos del eltrombopag en roedores se observaron cataratas.

En los estudios comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que recibieron tratamiento con interferón (n = 1439), el 8% de los pacientes del grupo de Revolade y el 5% de los pacientes del grupo del placebo presentaron cataratas por primera vez o un empeoramiento de las cataratas iniciales preexistentes.

Se recomienda vigilar sistemáticamente la posible aparición de cataratas.

#### Interferencia con pruebas serológicas

El eltrombopag tiene una coloración intensa y por ese motivo puede interferir algunas pruebas de laboratorio. Se ha notificado coloración del suero e interferencia con las pruebas de bilirrubina total y creatinina en pacientes que tomaban Revolade. Cuando los resultados analíticos y las observaciones clínicas no coincidan, la evaluación de los valores simultáneos de transaminasas puede contribuir a determinar la validez de las cifras bajas de bilirrubina total en presencia de ictericia clínica, y debe evaluarse la urea en sangre en caso de un valor inesperadamente alto de creatinina sérica. Otra forma de determinar la validez del resultado es probar a repetir el análisis con otro método.

#### Nuevas reacciones adversas

#### Resumen del perfil toxicológico

##### Trombocitopenia inmunitaria en pacientes adultos y pediátricos

La seguridad de Revolade se evaluó tomando en consideración los estudios combinados comparativos con placebo y con doble enmascaramiento TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765, en los que 403 pacientes recibieron Revolade y 179 el placebo. y los datos procedentes de los estudios sin enmascaramiento finalizados TRA108057, TRA105325 (EXTEND) y TRA112940. Los pacientes recibieron el medicamento de estudio durante un máximo de 8 años (en EXTEND). Las reacciones adversas registradas en la población de los estudios sobre TPI en adultos se muestran en la Tabla 7.

La seguridad de Revolade en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI previamente tratada se ha comprobado en dos estudios. El estudio PETIT2 (TRA115450) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo de dos partes, una con enmascaramiento doble y otra sin enmascaramiento. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (n = 63) o el placebo (n = 29) durante un máximo de 13 semanas en el período aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo, de cohortes escalonadas y tres partes (dos sin enmascaramiento y una con doble enmascaramiento). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (n = 44) o el placebo (n = 21) durante un máximo de 7 semanas. Las

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





reacciones adversas registradas adicionalmente en la población pediátrica de los estudios sobre TPI se muestran en la Tabla 8.

Trombocitopenia con infección por el VHC en pacientes adultos

Los estudios ENABLE 1 (TPL103922, n = 716) y ENABLE 2 (TPL108390, n = 805) fueron ensayos multicéntricos, aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Revolade en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC que eran por lo demás aptos para empezar el tratamiento antiviral. La población para el análisis de la seguridad de los estudios del VHC incluía a todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento de estudio con enmascaramiento doble durante la segunda parte de los estudios ENABLE 1 (n = 450 en el grupo de Revolade y n = 232 en el del placebo) y ENABLE 2 (n = 506 en el grupo de Revolade y n = 253 en el del placebo). Se analizó a los pacientes conforme al tratamiento recibido (población total para el análisis de la seguridad tratada en régimen de doble enmascaramiento: n = 955 en el grupo de Revolade y n = 484 en el grupo del placebo).

Anemia aplásica severa en pacientes sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

En un ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS) se evaluó la seguridad de Revolade administrado en combinación con h-ATG y ciclosporina a pacientes con anemia aplásica severa que no habían recibido con anterioridad tratamiento inmunodepresor definitivo (es decir, ATG, alemtuzumab o ciclofosfamida en dosis altas). Se reclutaron 154 pacientes; 153 recibieron tratamiento, y de ellos 92 fueron incluidos en la cohorte en la que se instauró simultáneamente el tratamiento con Revolade, h-ATG y ciclosporina en las dosis y la pauta recomendadas (la pauta de la cohorte 3 del ensayo): hasta 150 mg de Revolade una vez al día entre el día 1 (D1) y el mes 6 (M6) en combinación con h-ATG administrada en los días 1 a 4 y ciclosporina durante 6 meses, y después dosis bajas de ciclosporina (dosis de mantenimiento) durante 18 meses más en el caso de pacientes que hubieran presentado respuesta hematológica en el mes 6. La exposición a Revolade en esta cohorte tuvo una duración mediana de 183 días; en el 83,7% de los pacientes, la exposición duró más de 12 semanas. En la Tabla 10 se presenta un resumen del perfil toxicológico.

Anemia aplásica severa refractaria en pacientes adultos

La seguridad de Revolade en la anemia aplásica severa refractaria se evaluó en un ensayo de un solo grupo de pacientes, sin enmascaramiento (n = 43), en el que 11 pacientes (26%) recibieron tratamiento durante más de 6 meses y 7 pacientes (16%) lo recibieron durante más de un año.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a Revolade fueron de intensidad leve o moderada, de aparición rápida y rara vez limitaron el tratamiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

A continuación se enumeran las reacciones adversas de los ensayos clínicos según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y la frecuencia. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); infrecuentes (≥ 1/1000, < 1/100); raras (≥ 1/10 000, < 1/1000) y muy raras (< 1/10 000).

Las reacciones adversas descritas en los pacientes que recibieron Revolade se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 7 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre TPI en adultos

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
------------------	------------	-------------------------

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Faringitis	3,7	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	11,6	Muy frecuente
Náuseas	11,1	Muy frecuente
Vómitos	7,4	Frecuente
Boca seca	1,0	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>		
Catarata	5,2	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Alanina- transaminasa elevada	10,7	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	9,9	Frecuente
Aspartato- transaminasa elevada	9,8	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	0,1	Infrecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Alopecia	2,9	Frecuente
Erupción	1,7	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor de espalda	8,7	Frecuente
Dolor musculoesquelético (incl. dolor torácico musculoesquelético)	3,9	Frecuente
Mialgia	3,9	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Eventos tromboembólicos	4,7	Frecuente
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	0,1	Infrecuente

En los estudios pediátricos se observaron además las siguientes reacciones adversas.

Tabla 8 Reacciones adversas adicionales en la población de los estudios sobre TPI en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección del tracto respiratorio superior	55,1	Muy frecuente
Nasofaringitis	8,7	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	14,0	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	9,7	Frecuente
Rinorrea	4,3	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Dolor abdominal	26,4	Muy frecuente
Dolor dental	6,1	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Pirexia	16,4	Muy frecuente

Tabla 9 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre VHC  
Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Anemia	39,7	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Apetito disminuido	16,8	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	24,2	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>		
Catarata	3,2	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	15,6	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	20,2	Muy frecuente
Diarrea	18,4	Muy frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Hiperbilirrubinemia	16,9	Muy frecuente
Insuficiencia hepática	1,1	Frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos	1,2	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Prurito	18,6	Muy frecuente
Alopecia	11,5	Muy frecuente
Erupción	3,6	Frecuente

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Mialgia	12,5	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	28,6	Muy frecuente
Pirexia	29,4	Muy frecuente
Escalofríos	13,1	Muy frecuente
Astenia	17,0	Muy frecuente
Edema	10,1	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	17,4	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Eventos tromboembólicos (incl. trombosis de la vena porta)	3,3	Frecuente

Tabla 10 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre AAS refractaria

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	26,1	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>		
Catarata	2,3	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Dolor orofaríngeo	19,3	Muy frecuente
Tos	15,2	Muy frecuente
Rinorrea	7,0	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	30,7	Muy frecuente
Diarrea	19,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	16,6	Muy frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Transaminasas elevadas	23,6	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	7,1	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción	5,2	Frecuente

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgia	14,6	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14,0	Muy frecuente
Espasmos musculares	9,3	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	32,1	Muy frecuente
Mareo	11,6	Muy frecuente
Pirexia	14,0	Muy frecuente

En el ensayo sobre AAS refractaria, sin enmascaramiento y con un solo grupo de pacientes, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Se detectaron anomalías citogenéticas nuevas en 8 pacientes, 5 de los cuales presentaban alteraciones en el cromosoma 7.

#### Población con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior

La única reacción adversa a Revolade registrada en pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior y que no se había notificado ya en la población de los estudios sobre AAS refractaria es el cambio de color de la piel, incluida la hiperpigmentación de la piel (5,4%). En los pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, los casos de bilirrubina elevada en sangre se notificaron con más frecuencia (17,4%) que en la población de los estudios sobre AAS refractaria (véase la Tabla 10).

En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, la proporción de anomalías de la función hepática nuevas o que empeoraban (grados 3 y 4 de los CTCAE) fue del 15,2% y el 2,2% para la AST, del 26,4% y el 4,3% para la ALT y del 12,1% y el 1,1% para la bilirrubina, respectivamente.

#### Pacientes pediátricos

El análisis de la seguridad de Revolade en pacientes pediátricos de 2 a 17 años se basa en los datos de 37 pacientes que participaron en el ensayo de cohortes secuenciales de un solo grupo: 2 que tenían entre 2 y 5 años, 12 que tenían entre 6 y 11 años y 23 que tenían entre 12 y 17 años. El perfil toxicológico observado en los pacientes pediátricos era similar al de la población general.

#### Anomalías citogenéticas

En el ensayo de un solo grupo de pacientes con AAS sin tratamiento inmunodepresor definitivo anterior, se evaluaron aspirados de la médula ósea de los pacientes en busca de anomalías citogenéticas. Para el conjunto de todas las cohortes del ensayo, en 15 de 153 pacientes (10%) se produjo una evolución clonal citogenética. De los 15 pacientes que tenían una anomalía citogenética, 7 presentaron la pérdida del cromosoma 7 (46 de las cuales se produjeron en el plazo de 6,1 meses); 4 pacientes presentaron aberraciones cromosómicas de importancia incierta, en 3 pacientes se apreció la delección del cromosoma 13, que se considera un factor de buen pronóstico en la anemia aplásica, y un paciente fue sometido a una evaluación de seguimiento de la médula ósea a los 5 años que evidenció características de displasia con hiper celularidad relacionada con el posible desarrollo de SMD. En la cohorte tratada con Revolade entre el D1 y el M6, 7 pacientes presentaron una nueva anomalía citogenética, de los cuales 4 tenían la pérdida del cromosoma 7; y los 4 casos se produjeron

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en un plazo de 6,1 meses. No está claro si tales hallazgos se debieron a la enfermedad primaria, al tratamiento inmunodepresor o al tratamiento con Revolade,

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Revolade, se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Se trata de casos notificados espontáneamente y de eventos adversos graves procedentes de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas. Dado que las reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta se considera «desconocida». Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Tabla 11 Reacciones adversas descritas desde la comercialización

---

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Cambio de color de la piel\*

---

\* *En pacientes tratados con Revolade, se observó un cambio de color de la piel reversible (incluidas la hiperpigmentación y la coloración amarillenta de la piel) con dosis superiores a 100 mg por día. El cambio de color de la piel se observó especialmente en pacientes que recibían Revolade en indicaciones que requieren la administración de dosis elevadas del fármaco, como el síndrome mielodisplásico y la anemia aplásica severa*

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.4.1.6 ZERBAXA® 1g/0,5g**

Expediente : 20104180  
Radicado : 20191144507  
Fecha : 29/07/2019  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia SAS

Composición:  
Cada vial contiene 1g de Ceftolozan y 0.5g de Tazobactam

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:  
Zerbaxa® (ceftolozano y tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

Infecciones intraabdominales complicadas  
Zerbaxa® utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (casi por sus siglas en inglés) causadas por los siguientes microorganismos gram negativos y gram positivos: enterobacter cloacae, escherichia coli, klebsiella oxytoca, klebsiella pneumoniae, proteus mirabilis, pseudomonas aeruginosa, bacteroides fragilis, streptococcus anginosus, streptococcus constellatus, y streptococcus salivarius.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis

Zerbaxa® está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (cuti por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos gram-negativos: escherichia coli, klebsiella pneumoniae, proteus mirabilis, y pseudomonas aeruginosa.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Zerbaxa® está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes;
- hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano tipo cefalosporina;
- hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción de piel severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

Precauciones y advertencias:

Función renal deteriorada

La dosis de zerbaxa® se debe ajustar basada en la función renal.

En un análisis de subgrupo de un estudio de fase 3 de ciai, las tasas de cura clínica fueron más bajas en pacientes con depuración de creatinina de 30 a =50 ml/min en comparación con aquellos con depuración de creatinina >50 ml/min. La reducción en las tasas de cura clínica fue más marcada en el brazo de zerbaxa® más metronidazol en comparación con el brazo de meropenem. Una tendencia similar también se observó en el estudio de cuti. Los pacientes con deterioro renal al inicio se deben monitorear con frecuencia para cualquier cambio en la función renal durante el tratamiento y la dosis de zerbaxa® se debe ajustar según necesidad.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales en pacientes que recibieron medicamentos antibacterianos beta-lactámicos. Antes de iniciar la terapia con zerbaxa®, realizar una investigación exhaustiva sobre reacciones previas de hipersensibilidad a otras cefalosporinas, penicilinas, u otros beta-lactámicos. Si este producto se debe administrar a un paciente con una alergia a la cefalosporina, penicilina, u otro beta-lactámico, se debe tener precaución porque se ha establecido la sensibilidad cruzada. Si ocurre una reacción anafiláctica a zerbaxa®, descontinúe el medicamento e instaure la terapia apropiada.

Diarrea asociada a clostridium difficile

La diarrea asociada a clostridium difficile (cdad por sus siglas en inglés) se ha reportado para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos, incluyendo zerbaxa®, y puede variar en severidad, desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobre crecimiento del c. Difficile.

Estos tipos de infección pueden variar en severidad desde leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de zerbaxa®. En dichas circunstancias, se debe considerar la discontinuación de la terapia con zerbaxa® y el uso de medidas de apoyo junto con la administración de tratamiento específico para clostridium difficile.

Desarrollo de bacterias resistentes al medicamento

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es poco probable que la prescripción de zerbaxa® en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada proporcione beneficio al paciente y genera el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al medicamento.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificaciones de reacciones adversas
- Inserto versión 112018
- Información para prescribir versión 112018

Nuevas indicaciones:  
Indicaciones De Uso

Zerbaxa®\* (Ceftolozano y Tazobactam) para inyección está indicado para el tratamiento de pacientes de 18 años de edad o mayores con las siguientes infecciones causadas por microorganismos designados susceptibles:

Infecciones intraabdominales complicadas

Zerbaxa® utilizado en combinación con metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI por sus siglas en inglés) causadas por los siguientes microorganismos Gram negativos y Gram positivos: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, y Streptococcus salivarius.

Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis

Zerbaxa® está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (cUTI por sus siglas en inglés), incluyendo pielonefritis, con o sin bacteremia concurrente, causadas por los siguientes microorganismos Gram-negativos: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, y Pseudomonas aeruginosa.

Neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica

Zerbaxa está indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP), causada por los siguientes microorganismos gramnegativos: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella (Enterobacter) aerogenes, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa y Serratia marcescens.

Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zerbaxa® y otros medicamentos antibacterianos, Zerbaxa® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Nuevas contraindicaciones

Zerbaxa® está contraindicado en pacientes con:

---

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes inactivos;
- Hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano tipo cefalosporina;
- Hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción de piel severa) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (por ejemplo, penicilinas o carbapenems).

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

Infecciones Intraabdominales Complicadas e Infecciones del Tracto Urinario Complicadas, incluyendo Pielonefritis

Zerbaxa® se evaluó en estudios clínicos de fase 3, controlados con comparador activo de cIAI y cUTI, los cuales incluyeron un total de 1015 pacientes tratados con Zerbaxa® (1,5 g cada 8 horas, ajustado con base en la función renal cuando sea apropiado) y 1032 pacientes tratados con el comparador (levofloxacina 750 mg diarios en cUTI o meropenem 1 g cada 8 horas en cIAI) hasta por 14 días. La edad media de los pacientes tratados fue de 48 a 50 años (rango 18 a 92 años), a través de los brazos de tratamiento e indicaciones. En ambas indicaciones, aproximadamente el 25% de los sujetos fueron de 65 años de edad o mayores. La mayoría de los pacientes (75%) enrolados en el estudio cUTI fueron de sexo femenino, y el 58% de los pacientes enrolados en el estudio cIAI fueron de sexo masculino. La Tabla 4 lista las reacciones adversas que ocurren en 1% o más de los pacientes que recibieron Zerbaxa en estudios Fase 3 de cIAI y cUTI.

Tabla 4: Reacciones Adversas que Ocurrieron en el 1% o Más de los Pacientes que Recibieron Zerbaxa® en los Estudios Clínicos Fase 3 de cIAI y cUTI por Clasificación por Sistema u Órgano, Término Preferido e Indicación

Término Preferido	Infecciones intraabdominales complicadas		Infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis	
	Zerbaxa® *(N=482) n (%)	Meropenem *(N=497) n (%)	Zerbaxa® (N=533) n (%)	Levo-floxacina (N=535) n (%)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia†	7 (1,5)	5 (1)	2 (0,4)	5 (0,9)
Trombocitosis	9 (1,9)	5 (1)	2 (0,4)	2 (0,4)
Trastornos cardiacos				

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fibrilación auricular	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal	6 (1,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	2 (0,4)
Estreñimiento	9 (1,9)	6 (1,2)	21 (3,9)	17 (3,2)
Diarrea	30 (6,2)	25 (5)	10 (1,9)	23 (4,3)
Nauseas	38 (7,9)	29 (5,8)	15 (2,8)	9 (1,7)
Vómito	16 (3,3)	20 (4)	6 (1,1)	6 (1,1)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Reacciones en el lugar de la infusión <sup>†</sup>	3 (0,6)	6 (1,2)	7 (1,3)	11 (2,1)
Pirexia <sup>§</sup>	27 (5,6)	20 (4)	9 (1,7)	5 (0,9)
Investigaciones				
Aumento de ALT	7 (1,5)	5 (1)	9 (1,7)	5 (0,9)
Aumento de AST	5 (1)	3 (0,6)	9 (1,7)	5 (0,9)
Trastornos del metabolismo y nutrición				
Hipocalemia <sup>¶</sup>	16 (3,3)	10 (2)	4 (0,8)	2 (0,4)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	4 (0,8)	5 (1)	6 (1,1)	1 (0,2)
Dolor de cabeza	12 (2,5)	9 (1,8)	31 (5,8)	26 (4,9)
Trastornos psiquiátricos				
Ansiedad	9 (1,9)	7 (1,4)	1 (0,2)	4 (0,7)
Insomnio	17 (3,5)	11 (2,2)	7 (1,3)	14 (2,6)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea <sup>#</sup>	8 (1,7)	7 (1,4)	5 (0,9)	2 (0,4)
Trastornos vasculares				
Hipotensión	8 (1,7)	4 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,2)

\* La dosis de Zerbaxa® para inyección fue de 1,5 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para igualar la función renal donde fuese apropiado. En los estudios de cIAI, Zerbaxa® se administró en conjunto con metronidazol.

† Anemia incluye los siguientes términos preferidos: anemia, disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

‡ Reacciones del lugar de infusión incluye los siguientes términos preferidos: eritema en el lugar de infusión, edema en el lugar de infusión, induración en el lugar de infusión, dolor en el lugar de la infusión, flebitis en el lugar de la infusión, prurito en el lugar de la infusión, trombosis en el lugar de la infusión, infección en el sitio de infusión, erupción cutánea en el lugar de la infusión.

§ Pirexia incluye los siguientes términos preferidos: pirexia, aumento de la temperatura corporal e hipertermia.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<sup>†</sup> Hipocalemia incluye los siguientes términos preferidos: hipocalemia y disminución del potasio sanguíneo.

<sup>#</sup> Erupción cutánea incluye los siguientes términos preferidos: erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea macular y erupción cutánea eritematosa.

La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 2% (20/1015) de los pacientes que recibieron Zerbaxa® y 1,9% (20/1032) de los pacientes que recibieron los medicamentos comparadores.

#### Reacciones adversas menos comunes en Estudios Clínicos Fase 3 de cIAI y cUTI

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas se reportaron en sujetos tratados con Zerbaxa® en una tasa menor al 1%:

Trastornos cardiacos: taquicardia, angina de pecho

Trastornos gastrointestinales: gastritis, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, íleo paralítico

Infecciones e infestaciones: candidiasis incluyendo orofaríngea y vulvovaginal, infección fúngica del tracto urinario, colitis por *Clostridium difficile*

Investigaciones: aumento de la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, prueba de Coombs positiva

Trastornos del metabolismo y nutrición: hiperglicemia, hipomagnesemia, hipofosfatemiaa

Trastornos del sistema nervioso: evento cerebrovascular isquémico

Sistema renal y urinario: deterioro renal, falla renal

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales: disnea

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: urticaria

Trastornos vasculares: Trombosis venosa

Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador

Zerbaxa fue evaluado en un estudio clínico Fase 3 controlado con comparador de neumonía nosocomial, el cual incluyó un total de 361 pacientes tratados con Zerbaxa (3 g cada 8 horas, ajustado con base en la función renal cuando sea apropiado) y 359 pacientes tratados con comparador (meropenem 1g cada 8 horas) hasta por 14 días. La edad promedio de los pacientes tratados fue 60 años (rango 18 a 98 años), entre brazos de tratamiento. Alrededor de 44% de los sujetos tenían 65 años de edad o más. La mayoría de los pacientes (71%) incluidos en el estudio fueron varones. Todos los sujetos recibieron ventilación mecánica y 92% estaban en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en la aleatorización. La mediana de la puntuación APACHE II fue 17. La tabla 5 lista las reacciones adversas que ocurrieron en 2% o más de los pacientes que recibieron Zerbaxa en un estudio clínico Fase 3 en neumonía nosocomial.

Tabla 5: Reacciones Adversas que Ocurrieron en 2% o Más de Pacientes que Recibieron Zerbaxa en un Estudio Clínico Fase 3 de Neumonía Nosocomial por Sistema u Órgano y Término Preferido

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Término Preferido	Neumonía Nosocomial, incluyendo Neumonía asociada a Ventilador	
	Zerbaxa* N=361 n (%)	Meropenem N=359 n (%)
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	23 (6.4)	25 (7.0)
Vómito	12 (3.3)	10 (2.8)
Infecciones e Infestaciones		
Colitis por <i>Clostridium difficile</i>	8 (2.2)	1 (0.3)
Investigaciones		
Incremento de ALT	21 (5.8)	14 (3.9)
Incremento de AST	19 (5.3)	14 (3.9)
Incremento de transaminasas	11 (3.0)	10 (2.8)

\*La dosis de Zerbaxa para inyección fue de 3 g por vía intravenosa cada 8 horas, ajustado para emparejarse a la función renal, cuando sea apropiado.

Ocurrió discontinuación del tratamiento debida a eventos adversos relacionados con el tratamiento en 1.1% (4/361) de los pacientes que recibieron Zerbaxa y en 1.4% (5/359) de los pacientes que recibieron meropenem.

#### Reacciones Adversas Menos Comunes en un Estudio Clínico Fase 3 de Neumonía Nosocomial

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas fueron reportadas en sujetos tratados con Zerbaxa a una tasa menores al 2%:

Infecciones e infestaciones: Infección por *Clostridium difficile*

Investigaciones: pruebas de funcionamiento hepático anormales, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de gamma-glutamil transferasa, prueba de *Clostridium* positiva, prueba directa de Coombs positiva

#### Valores de Laboratorio

Puede ocurrir el desarrollo de una prueba directa de Coombs positiva durante el tratamiento con Zerbaxa. La incidencia de seroconversión a una prueba directa de Coombs positiva fue de 0.2% en los pacientes que recibieron Zerbaxa y de 0% en los pacientes que recibieron el comparador en los estudios clínicos de cUTI y cIAI. La incidencia de seroconversión a una prueba directa de Coombs positiva fue de 31.2% en pacientes que recibieron Zerbaxa y de 3.6% en pacientes que recibieron meropenem en el estudio clínico de neumonía nosocomial. En estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes que desarrollaron una prueba directa de Coombs positiva en ningún grupo de tratamiento.

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.1.7 XELJANZ® 5 mg

Expediente : 20059967  
Radicado : 20191000895 / 20191153231  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Xeljanz® / xeljanz® xr (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (dmards). Xeljanz® / xeljanz® xr (tofacitinib) adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a mtx o algún otro agente antirreumáticos modificadores de la enfermedad (dmards).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias: se han reportado infecciones serias y algunas veces fatales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicas invasivas, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo inmunomoduladores, incluidos dmards y Xeljanz®

Tuberculosis: antes de la administración de xeljanz® los pacientes deberán evaluarse y someterse a prueba para determinar si presentan infección latente o activa. Reactivación viral: se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con dmards y en los estudios clínicos de xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se desconoce el impacto de xeljanz® sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis b o c fueron excluidos para los ensayos clínicos.

Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo: existe posibilidad de que xeljanz® afecte las defensas del huésped contra las neoplasias malignas. Se desconoce el impacto del tratamiento con xeljanz® sobre el desarrollo y curso de las neoplasias malignas, sin embargo se observaron neoplasias malignas en los estudios clínicos

Perforaciones gastrointestinales: los eventos de perforación gastrointestinal se han reportado en los ensayos clínicos con pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la jak en estos eventos.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Parámetros de laboratorio:** linfocitos: los recuentos de linfocitos menores de 500 células/mm<sup>3</sup> estuvieron asociados con aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar tratamiento con xeljanz® en pacientes con bajo recuento de linfocitos. Neutrófilos: el tratamiento con xeljanz® se asoció con aumento de la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz® en pacientes con recuento bajo de neutrófilos. Hemoglobina: no se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz® en pacientes con valores bajos de hemoglobina. Lípidos: el tratamiento con xeljanz® fue asociado con el aumento de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (ldl) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (hdl).

**Vacunaciones:** no se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación o a la transmisión secundaria de infección a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo xeljanz®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con xeljanz®.

**Pacientes con insuficiencia renal:** no se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** no se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

**Combinación con otras terapias ar:** no se ha estudiado xeljanz® y su utilización debe evitarse en pacientes con ar combinado con dmards biológicos.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004865 emitido mediante Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 17.0 del 29 de mayo de 2018\_v2.0 allegado mediante radicado No. 20191153231
- Información para prescribir versión 17.0 del 29 de mayo de 2018\_v2. allegado mediante radicado No. 20191153231

Nuevas indicaciones:

**Artritis Reumatoide.**

Xeljanz® / Xeljanz® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs por sus siglas en inglés).

**Artritis Psoriásica.**

Xeljanz® / Xeljanz® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada al metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Colitis Ulcerativa.

Xeljanz (tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

#### Nueva dosificación

Posología y métodos de administración.

#### Posología.

No se ha estudiado Xeljanz® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

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

#### Método de Administración.

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

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

#### Posología para Artritis Reumatoide.

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

#### Xeljanz®

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

#### Xeljanz® XR

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

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

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

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

#### Posología para Artritis Psoriásica.

#### Xeljanz®.

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

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Xeljanz® XR.

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

Xeljanz® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C<sub>max</sub>) con Xeljanz® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis psoriasisica es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

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

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

### Posología en Colitis Ulcerativa

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

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

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

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

### Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio

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

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm<sup>3</sup>.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm<sup>3</sup>.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo	
Valor de Laboratorio (células/mm <sup>3</sup> )	Recomendación
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	<p><u>Para pacientes que reciben Xeljanz® 5 mg dos veces al día interrumpir la administración de Xeljanz®. Cuando el RAN sea &gt;1000 reanudar el tratamiento con Xeljanz® 5 mg dos veces al día.</u></p> <p><u>Para pacientes que reciben Xeljanz® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de Xeljanz® XR. Cuando el RAN sea &gt;1000 reanude el tratamiento con Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.</u></p>
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤2 g/dL y de ≥9,0 g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Para indicaciones con una dosis máxima de Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis recomendada de Xeljanz® es 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con Xeljanz® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

#### Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal severa (incluyendo pero no limitándose a aquellos sometidos a hemodiálisis).

#### Colitis ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

#### Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es Xeljanz® 5 mg una vez al día.

#### Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis de Xeljanz® no debe exceder los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

#### Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

#### Colitis Ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Xeljanz no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de Xeljanz es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de la función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.



Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, y Colitis Ulcerativa que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

Para indicaciones con una dosis máxima recomendada de Xeljanz® 5 mg una vez al día o Xeljanz® XR una vez cada dos días, en pacientes que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada de Xeljanz® es 5 mg una vez al día o de Xeljanz® XR es 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación

Artritis Reumatoide.

La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo ketoconazol). En pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo fluconazol) la dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día

La coadministración de Xeljanz® con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®.

Artritis Psoriásica.

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día, en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol). La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg una vez al día en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 y potente inhibición de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de Xeljanz debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de Xeljanz debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica que Reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de Xeljanz® / Xeljanz® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®/Xeljanz® XR.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xeljanz® / Xeljanz® XR en niños entre 0 y 18 años de edad.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias  
Advertencias y Precauciones Especiales de Administración.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide y artritis psoriásica es aplicable para Xeljanz® 5 mg dos veces al día y para Xeljanz® XR 11 mg una vez al día ya que estos contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Toda la información provista en esta sección para la indicación de colitis ulcerativa es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y a Xeljanz 10 mg dos veces al día.

Infecciones Serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y Xeljanz®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con Xeljanz® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas se reportaron con Xeljanz®, se cuentan la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides que, además de la artritis reumatoide pueden predisponerlos a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo histoplasmosis, coccidioidomicosis).

No debe iniciarse el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con Xeljanz® / Xeljanz® XR en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente. En la Sección 4.2 se analizan los criterios de monitoreo y de interrupción para linfopenia.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infecciones latentes o activas.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

#### Reactivación Viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de Xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con Xeljanz®. Se desconoce el impacto de Xeljanz® / Xeljanz® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con Xeljanz®.

#### Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que Xeljanz® / Xeljanz® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de Xeljanz® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se desconoce el papel del tratamiento con Xeljanz® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

#### Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo Xeljanz® / Xeljanz® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con Xeljanz® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de Xeljanz®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

#### Artritis Psoriásica.

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían Xeljanz® más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con Xeljanz® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

#### Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo NMSC) en ningún grupo de Xeljanz. En toda la experiencia del tratamiento con Xeljanz para la colitis Ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo NMSC) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

#### Perforaciones Gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con Xeljanz®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a Xeljanz® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes-año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año con la terapia con Xeljanz®.

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para La colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con Xeljanz y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

Xeljanz® / Xeljanz® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

#### Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron Xeljanz®. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

#### Parámetros de Laboratorio.

##### Linfocitos:

Los recuentos de linfocitos de  $<500$  células/mm<sup>3</sup> estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir,  $<500$  células/mm<sup>3</sup>). En

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos  $<500$  células/mm<sup>3</sup>, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos ver Sección 4.2.

#### Neutrófilos:

El tratamiento con Xeljanz® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia ( $<2000$  células/mm<sup>3</sup>) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN  $<1000$  células/mm<sup>3</sup>). Para los pacientes que desarrollan RAN persistente de 500-1000/células/mm<sup>3</sup>, deberá interrumpirse la administración hasta que el RAN sea mayor que  $>1000$  células/mm<sup>3</sup>. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado  $<500$  células/mm<sup>3</sup> no se recomienda el tratamiento con Xeljanz®. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

#### Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir  $<9$  g/dL). El tratamiento con Xeljanz® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina  $<8$  g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen  $>2$  g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

#### Lípidos:

El tratamiento con Xeljanz® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Xeljanz®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con Xeljanz® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

#### Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo Xeljanz®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con Xeljanz® / Xeljanz® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el herpes zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de  $\geq 4$  veces en  $\geq 2$  de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de  $\geq 2$  veces en  $\geq 6$  de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoide que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV  $\geq 1,5$  en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos anti varicela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T anti varicela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con Xeljanz® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con Xeljanz® XR 11mg una vez al día, cambiar a 5mg una vez al día. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, en pacientes con insuficiencia renal severa o moderada. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación ver Sección 4.2.

En los ensayos clínicos, Xeljanz® / Xeljanz® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

#### Pacientes con Insuficiencia Hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En los ensayos clínicos, Xeljanz® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

#### Combinación con Otras Terapias.

##### Artritis reumatoide.

No se ha estudiado Xeljanz® / Xeljanz® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

##### Artritis Psoriásica.

Xeljanz® / Xeljanz® XR no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

##### Colitis ulcerativa.

Xeljanz no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y / o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento Inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

##### General.

##### Específico de Xeljanz® XR.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar Xeljanz® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Nuevas reacciones adversas:

#### Artritis Reumatoide.

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I-VI). En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de Xeljanz® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de Xeljanz® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con Xeljanz® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de Xeljanz® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a Xeljanz®.

#### Artritis Psoriásica.

Se estudió Xeljanz® 5mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con Xeljanz® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con Xeljanz® 5 mg dos veces al día, A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a Xeljanz® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

#### Colitis Ulcerativa.

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con Xeljanz 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. 358 pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron Xeljanz 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron Xeljanz 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

#### Experiencia de los Ensayos Clínicos.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desordenes intestinales.

#### Artritis Reumatoide.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en  $\geq 2\%$  los pacientes tratados con monoterapia con Xeljanz® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando Xeljanz® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de Xeljanz® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

#### Artritis Psoriásica.

En la artritis psoriásica, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Xeljanz® y al menos 1% más que la tasa observada en

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con Xeljanz® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con Xeljanz® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

#### Colitis Ulcerativa.

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían Xeljanz® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desordenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de canceres solidos o linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz®, incluyendo canceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de Xeljanz® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con Xeljanz® fue consistente con el perfil de seguridad de Xeljanz® para las demás indicaciones.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la siguiente tabla se presentan por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y las categorías de frecuencia, se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ) o raros ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para Xeljanz®.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de Sistema de Organos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Neumonía , Gripe, Herpes zóster , Infección del tracto urinario , Sinusitis , Bronquitis , Faringitis , Nasofaringitis	Tuberculosis Diverticulitis Pielonefritis , Celulitis , Herpes simple Gastroenteritis viral , Infección viral	Septicemia Urosepticemia <sup>b</sup> Tuberculosis diseminada , Fascitis necrotizante <sup>b</sup> Bacteremia <sup>b</sup> Bacteremia estafilocócica <sup>b</sup> Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> <sup>b</sup> Neumonía neumocócica <sup>b</sup> Neumonía bacteriana Encefalitis <sup>b</sup> Infección micobacteriana atípica <sup>b</sup>  Infección por citomegalovirus. Artritis bacterial <sup>c</sup>	Tuberculosis del sistema nervioso central <sup>b</sup> Meningitis criptocócica <sup>b</sup> Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i> <sup>b</sup>	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico <sup>a</sup>			
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia	Leucopenia, Linfopenia, Neutropenia			
Trastornos del sistema inmune					Hipersensibilidad al medicamento <sup>a</sup> Angioedema <sup>a</sup> Urticaria <sup>a</sup>
Trastornos metabólicos y nutricionales		Dialipidemia Deshidratación Hiperlipidemia			
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza	Parestesia			

Clase de Sistema de Organos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy Rara	Frecuencia desconocida
Trastornos Vasculares	Hipertensión				
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Disnea Congestión de los senos			
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal Vómito Diarrea Náuseas, Gastritis , Dispepsia				
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción	Eritema Prurito			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Dolor musculoesquelético , Inflamación de las articulaciones. Tendinitis.			
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia, Edema periférico , Fatiga.				
Investigaciones	Aumento de peso Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea.	Aumento de enzimas hepáticas, Aumento de transaminasas, Alteración de las pruebas de la función hepática. Incremento creatinina sérica Aumento de las lipoproteínas de baja densidad <sup>b</sup> Aumento de gamma-glutamyltransferasa, Aumento de colesterol en sangre Aumento de peso			
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento <sup>b</sup> Esguince muscular			

<sup>a</sup>Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.  
<sup>b</sup>Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.  
<sup>c</sup>La frecuencia de la artritis bacterial es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacterial y artritis infecciosa.

### Infecciones Generales.

### Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con Xeljanz® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

#### Artritis Psoriásica.

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con Xeljanz® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con Xeljanz® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con Xeljanz® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

#### Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para Xeljanz® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para Xeljanz® 5 mg dos veces al día, 39.8% para Xeljanz® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con Xeljanz® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años ( involucrando 47.0% de los pacientes) . La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

#### Infecciones Graves.

#### Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con Xeljanz® 5 mg dos veces al día fue 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con Xeljanz® 10mg dos veces al día la tasa fue 1,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-años y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-años para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes años.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración las tasas de infecciones serias en los grupos de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día más DMARDs fueron 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, comparados con 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo más DMARDs.

En la población de seguridad a largo plazo para todas las exposiciones, las tasas generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente. Las infecciones serias más frecuentes reportadas con Xeljanz® incluyeron neumonía, herpes zoster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas.

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con Xeljanz® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

#### Artritis Psoriásica.

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con Xeljanz® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con Xeljanz® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con Xeljanz®. La infección sería más común informada con Xeljanz® fue la neumonía.

#### Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con Xeljanz 5 mg dos veces al día (1.35 eventos por 100 pacientes / año) y en pacientes tratados con Xeljanz 10 mg dos veces al día (0.64 eventos por 100 pacientes / año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 eventos por 100 pacientes / año) .376 La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con Xeljanz en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 eventos por cada 100 pacientes / año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

#### Reactivación viral.

En los estudios clínicos de Xeljanz®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato.

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





## Pruebas de Laboratorio.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con Xeljanz® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica y colitis ulcerativa, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con Xeljanz® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

### Artritis Reumatoide.

#### Linfocitos.

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm<sup>3</sup> estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

#### Neutrófilos.

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en 0,08% de los pacientes para las dosis de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

## Pruebas de Enzimas Hepáticas

### Artritis Reumatoide.

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de Xeljanz®, o la reducción de la dosis de Xeljanz®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, vea la Sección 5.1) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, vea la Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con Xeljanz® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide.

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de Xeljanz® 10 mg dos veces al día, en el mes 12 y aumento del 16% en el grupo de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de Xeljanz® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de Xeljanz® 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el grupo de Xeljanz® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de Xeljanz® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con Xeljanz®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados

Nuevas interacciones:

Interacciones que afectan la utilización de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por sí solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y  $C_{max}$  en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y  $C_{max}$  de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la  $C_{max}$  de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la  $C_{max}$  de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y  $C_{max}$  de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Potencial de Xeljanz® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la  $C_{max}$  total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en artritis reumatoide y artritis psoriásica. Estos resultados *in vitro* fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios *in vitro* indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de  $C_{max}$  de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y colitis ulcerativa.

Los datos *in vitro* indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la  $C_{max}$  de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes reumáticos, y con colitis ulcerativa la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, pacientes con psoriasis y pacientes con colitis ulcerativa.

Población pediátrica.

Se han realizado estudios únicamente con adultos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.4.1.8 VIMPAT® 50 MG TABLETAS  
VIMPAT® 100 MG TABLETAS  
VIMPAT® 150 MG TABLETAS  
VIMPAT® 200 MG TABLETAS**

Expediente : 20010102 / 20010103 / 20010104 / 20010105  
Radicado : 20191152693 / 20191152699 / 20191152705 / 20191152711  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Lacosamida

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lacosamida

Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lacosamida

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Vimpat ® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

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

Contraindicaciones:

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009+c2018-018 Ind. Ped.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión Julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 + c2017-017+c2018-009+c2018-018 Ind. Ped.
- RCP julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009+c2018-018 Ind. Ped

Nuevas indicaciones:

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

Nueva dosificación / grupo etario:  
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Adultos

Niños o adolescentes pesando más de 50 Kg

- Monoterapia

Monoterapia inicial

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

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

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

- Conversión a la monoterapia

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

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

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

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

- Terapia de adición

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

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

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

#### Descontinuación

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

#### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

#### Poblaciones Especiales

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

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

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

#### Monoterapia y Terapia de Adición

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

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

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante\*

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

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

#### Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en adolescentes o niños con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida, y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de



una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Nuevas contraindicaciones:

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

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

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Nuevas reacciones adversas:

Estudios clínicos

Panorama General

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

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

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

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

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.  
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope.

- Trastornos oftalmológicos.  
Muy frecuente: Diplopía.

Frecuente: Visión borrosa.

- Trastornos del oído y el laberinto.  
Frecuente: Vértigo, tinnitus.

- Trastornos del tracto gastrointestinal.  
Muy frecuente: Náusea.

Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.  
Frecuente: Prurito.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.  
Frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.  
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.  
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Administración de la dosis de carga

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

Experiencia post-comercialización

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

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.

Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune.

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

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

- Trastornos psiquiátricos.

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

- Trastornos del sistema nervioso.

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

- Trastornos cardíacos

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

Trastornos hepatobiliares.

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

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

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

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

La seguridad de Vimpat® se evaluó en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad para el tratamiento de las crisis de inicio parcial. En todos los estudios realizados en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, 328 pacientes de 4 años a menores de 17 años recibieron Vimpat® solución oral o tableta, de los cuales 148 recibieron Vimpat® durante al menos 1 año. Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad fueron similares a las observadas en pacientes adultos. Otras reacciones adversas notificadas en niños fueron disminución del apetito (6.6 %), letargo (4.3 %), conducta anormal (1.9 %), nasofaringitis (9.9%), pirexia (8.2%) y faringitis (4.7%).

Nuevas interacciones:

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

#### Datos in vitro

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

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

#### Datos in vivo

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

#### Medicamentos antiepilépticos

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

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

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

#### Anticonceptivos orales

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

#### Otros

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

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

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

Unión a proteínas

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.1.9 MICOFLAVIN® 500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS MICOFLAVIN 250

Expediente : 19996121 / 20033134  
Radicado : 20191152959 / 20191152962  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Micofenolato Mofetilo  
Cada capsula dura contiene 250mg de Micofenolato Mofetilo

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta  
Capsula dura

Indicaciones:

Para el expediente 19996121

Profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistentes en pacientes sometidos a alotrasplante renal, durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitante con ciclosporina y corticosteroides. Tratamiento de nefropatías lúpicas grados iii, iv y v que han respondido a la terapia de inducción.

Para el expediente 20033134

Profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistentes en pacientes sometidos a alotrasplante renal, durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitante con ciclosporina y corticosteroides.

Contraindicaciones:

Para el expediente 19996121

Hipersensibilidad al medicamento o al ácido micofenolico, niños, embarazo y lactancia.

Advertencias:

- Realizar controles periódicos con el objeto de detectar una posible neutropenia.
- Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo o con insuficiencia renal crónica grave.
- Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de igg en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.

- Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales.
- Previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones.
- No debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz. Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento.
- Los hombres sexualmente activos (incluyendo vasetomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo.
- Los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar esperma durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

#### Precauciones:

- No administrar concomitantemente con azatioprina, ya que no se ha estudiado esta asociación.
- Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofelito y sodio) que desarrollen infecciones recurrentes.
- Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.

Para el expediente 20033134

Hipersensibilidad al medicamento o al ácido micofenólico, niños, embarazo y lactancia. Realizar controles periódicos con el objetivo de detectar una posible neutropenia. Administrar con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo o con insuficiencia renal crónica grave. No administrar concomitantemente con azatioprina, ya que no se ha estudiado esta asociación. Precauciones lo conceptuado en acta 06 de 2015 numeral 3.6.1.: "se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofelito y sódio) que desarrollen infecciones recurrentes.-se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.se han reportado caos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de igg en suero. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada. -se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato (mofetilo o sódico) en combinación con otros inmunosupresores. En alguno de estos casos la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico por otro inmunosupresor dio como resultado una mejora en los síntomas respiratorios. El riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales. previo inicio de tratamiento con este producto se deberá contar con una prueba de embarazo negativa, lo anterior con el ánimo de proteger a esta población de posibles abortos y de que sus hijos nazcan con malformaciones. - no debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen anticoncepción altamente eficaz. Las mujeres deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes, durante y 6 semanas después del tratamiento. - los hombres sexualmente activos (incluyendo vasectomizados) que toman micofenolato deben usar preservativo durante el tratamiento y 90 días posteriores a la terminación del mismo; igualmente su pareja debe usar anticonceptivos durante el mismo periodo de tiempo. - los pacientes deben ser advertidos de no donar sangre durante o 6 semanas después de suspender el tratamiento, y los hombres no deben donar espermatozoides durante el tratamiento o 90 días después de suspenderlo.

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

Nuevas indicaciones:

Profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistentes en pacientes sometidos a alotrasplante renal, durante la fase aguda. Debe utilizarse concomitante con ciclosporina y corticosteroides. Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción. Tratamiento de nefropatías lúpicas en pacientes pediátricos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.4.1.10 OFEV® 150mg  
OFEV® 100mg**

Expediente : 20103084 / 20126426  
Radicado : 20191145641 / 20191145649  
Fecha : 30/07/2019  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 180,6mg de Nintedanib Esilato equivalente a 150 mg de Nintedanib

Cada cápsula blanda contiene 120,4mg de Nintedanib Esilato equivalente a 100 mg de Nintedanib

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (fpi) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ofev está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes.  
Ofev está contraindicado durante el embarazo.

Nuevas advertencias y precauciones:

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo qt y reacciones de hipersensibilidad

Trastornos gastrointestinales

O diarrea

En los estudios impulsivos, la diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente, y fue informado en el 62,4% versus el 18,4% de los pacientes tratados con ofev y placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. La diarrea condujo a una reducción de la dosis en el 10,7% de los pacientes y a la interrupción de nintedanib en el 4,4% de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. Ej., loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con ofev podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con ofev.

O náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas condujeron a la interrupción de nintedanib en el 2,0% de los pacientes. Los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8% de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con ofev.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de ofev no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child pugh b) o grave (child pugh c). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con ofev en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) deben tratarse con una dosis reducida de ofev.

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de daño hepático causado por el medicamento, incluso daño hepático grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con ofev, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. Ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (alt, ast, alpk, gamma glutamiltransferasa (ggt)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (ast o alt) > 3 veces el límite normal superior (uln), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ofev y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con ofev podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. Ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con ofev. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas.

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

#### Hemorragia

La inhibición del vegfr podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios impulsivos con ofev, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en el grupo tratado con ofev (10,3%) que en el grupo tratado con placebo (7,8%). La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico más frecuente. Los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4%; ofev: 1,3%). Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios impulsivos. Por lo tanto, el tratamiento con ofev en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales.

#### Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios impulsivos. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7% de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 2,5% de los pacientes en el grupo de tratamiento con nintedanib.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con nintedanib y el grupo tratado con placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo que recibió tratamiento con nintedanib (1,6%) en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5%).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

#### Tromboembolia venosa

En los estudios impulsivos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

#### Perforaciones gastrointestinales

En los estudios impulsivos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o aine. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de ofev. El tratamiento con ofev debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

#### Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con ofev debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

#### Uso en poblaciones específicas

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

###### Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (mrhd), de 150 mg dos veces al día.

###### Anticoncepción

Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que sean tratadas con ofev que deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con ofev y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con ofev.

###### Embarazo

No existe información sobre el uso de ofev en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con ofev.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con ofev.

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo ofev, deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

#### Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos (? 0,5% de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con ofev.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con ofev.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No.2019FEB15\_V14
- Información para prescribir versión V\_14 del 15 de febrero de 2019

#### Nuevas indicaciones:

Ofev<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de la progresión de la enfermedad.

Ofev<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD)

#### Nueva dosificación / grupo etario

##### Posología

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las cuales Ofev<sup>®</sup> está indicado.

La dosis recomendada de Ofev<sup>®</sup> es 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

#### Ajustes de la dosis

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de las reacciones adversas de Ofev<sup>®</sup> podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev<sup>®</sup> podrá reanudarse con la dosis completa (150 mg dos veces al día) o con una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe interrumpirse el tratamiento con Ofev<sup>®</sup>.

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de la transaminasa (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev<sup>®</sup> podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Ofev<sup>®</sup> en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

##### Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente

##### Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Ofev<sup>®</sup>. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.”

##### Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Ofev<sup>®</sup>

##### Insuficiencia renal

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones (véase la sección Farmacocinética). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: CrCL < 30 ml/min)

##### Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B)

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de Ofev<sup>®</sup> es 100 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con Ofev<sup>®</sup> en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Modo de administración

Las cápsulas de Ofev® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

### Nuevas precauciones y advertencias:

#### Advertencias Y Precauciones Especiales

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo QT y reacciones de hipersensibilidad.  
Trastornos gastrointestinales

#### Diarrea

En los estudios clínicos (véase la sección Estudios clínicos), la diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. En los estudios INPULSIS realizados en pacientes con FPI, se informó diarrea en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con Ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 10,7 % de los pacientes y a la interrupción de Ofev® en el 4,4 % de los pacientes. En el estudio SENSCIS realizado en pacientes con SSc-ILD, se informó diarrea en el 75,7 % versus el 31,6 % de los pacientes tratados con Ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 22,2 % de los pacientes y a la interrupción de Ofev® en el 6,9 % de los pacientes

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

#### Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. En los estudios INPULSIS, las náuseas condujeron a la interrupción del tratamiento con Ofev® en el 2,0 % de los pacientes y los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes. En el estudio SENSCIS, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción del tratamiento con Ofev® fue del 2,1 % y 1,4 %, respectivamente.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

#### Función hepática

La seguridad y la eficacia de Ofev® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Ofev® en dichos pacientes.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben tratarse con una dosis reducida de Ofev<sup>®</sup>

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con Ofev<sup>®</sup>, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Ofev<sup>®</sup> y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev<sup>®</sup> podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con Ofev<sup>®</sup>. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas.

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

#### Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios clínicos con Ofev<sup>®</sup>, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en el grupo tratado con Ofev<sup>®</sup> (10,3 % para INPULSIS; 11,1 % para SENSCIS) que en el grupo tratado con placebo (7,8 % para INPULSIS; 8,3 % para SENSCIS). La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico informado con mayor frecuencia. En los estudios INPULSIS, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4 %; Ofev<sup>®</sup>: 1,3 %). En el estudio SENSCIS, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas en ambos grupos de tratamiento (placebo: 0,7 %; Ofev<sup>®</sup>: 1,4 %)

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios clínicos. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev<sup>®</sup> en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios clínicos.

En los estudios INPULSIS, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con Ofev<sup>®</sup>.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con Ofev<sup>®</sup> y el grupo tratado con placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo que recibió tratamiento con Ofev<sup>®</sup> (1,6 %) en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5 %).

En el estudio SENSCIS, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con Ofev<sup>®</sup>. El infarto de miocardio se observó con frecuencia baja en el grupo tratado con placebo (0,7 %) y no se observó en el grupo tratado con Ofev<sup>®</sup>.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye enfermedad coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

### Tromboembolia venosa

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con Ofev<sup>®</sup>. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

### Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con Ofev<sup>®</sup>. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINEs. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Ofev<sup>®</sup>. El tratamiento con Ofev<sup>®</sup> debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

### Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev<sup>®</sup> debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.



## Uso En Poblaciones Específicas

### Embarazo, lactancia y fertilidad

#### Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal. Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Ofev® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Ofev® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Actualmente se desconoce si nintedanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por ende, las mujeres que usen tales anticonceptivos deben agregar un método de barrera

#### Embarazo

No existe información sobre el uso de Ofev® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con Ofev® y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Ofev®.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo Ofev®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

#### Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ( $\leq 0,5$  % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Ofev®

#### Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (MRHD), de 150 mg dos veces al día

#### Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Ofev®

#### Nuevas reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ofev<sup>®</sup> ha sido estudiado en estudios clínicos en los que participaron 1529 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y 576 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en lo siguiente:

- Dos estudios aleatorizados, doble ciego, comparativos con placebo, de fase III, en los que se comparó el tratamiento con Ofev<sup>®</sup> 150 mg dos veces al día con placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) y en los que participaron 1061 pacientes con FPI.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase III, en el que se comparó el tratamiento con Ofev<sup>®</sup> 150 mg dos veces al día con placebo durante al menos 52 semanas y en el que participaron 576 pacientes con SSc-ILD (SENSCIS).
- Los datos observados durante la experiencia posterior a la comercialización.

En los estudios clínicos, los eventos adversos asociados con el uso de ofev<sup>®</sup> informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, véase la sección advertencias y precauciones especiales

#### Resumen de reacciones adversas

Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas de nintedanib
Trastornos gastrointestinales	<b>Diarrea</b> <b>Vómitos</b> <b>Náuseas</b> <b>Dolor abdominal</b> <b>Pancreatitis [59]</b>
Trastornos hepatobiliares	<b>Lesión hepática producida por medicamentos [24]</b> <b>Elevación de las enzimas hepáticas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT)</li> <li>• Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST)</li> <li>• Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (ALKP)</li> <li>• Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT)</li> </ul> <b>Hiperbilirrubinemia</b>
Trastornos vasculares	<b>Hipertensión</b> <b>Sangrado<sup>1,2</sup> [59]</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<b>Trombocitopenia [56]</b>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<b>Disminución del apetito</b> <b>Descenso de peso</b>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<b>Exantema, Prurito [58]</b>

El término representa un grupo de eventos que describen un concepto médico más amplio que una única afección o término preferente del MedDRA.

Los eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales, se han observado en el período posterior a la comercialización.

Nuevas interacciones:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





### Glicoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la  $C_{m\acute{a}x}$  en un estudio de interacciones medicamentosas específico

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la  $C_{m\acute{a}x}$  ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo

Si se coadministran junto con Ofev<sup>®</sup>, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con Ofev<sup>®</sup>

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.

Se recomienda que Ofev<sup>®</sup> se administre con alimentos

### Enzimas del citocromo (CYP)

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

### Coadministración con otros fármacos

La coadministración de nintedanib junto con bosentán no alteró la farmacocinética de Nintedanib

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos hormonales.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.**

#### 3.4.1.11 VIMPAT<sup>®</sup> 10 MG/ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20036706  
Radicado : 20191152718  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100mL contiene 1000mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vimpat® está indicado como

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

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av). Precauciones y advertencias: \* mareo: el tratamiento con lacosamida ha sido asociado con el mareo, el cual podría aumentar con la presencia de lesiones o caídas accidentales. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales de la medicina. \* Ritmo y conducción cardiaca: en los estudios clínicos se ha observado prolongación del intervalo pr con el uso de lacosamida. Lacosamida debe ser utilizada con precaución en pacientes con problemas de conducción o enfermedad cardiaca severa, tales como historial de infarto al miocardio o insuficiencia cardiaca. [nota para países: debe incluirse un ecg antes y después del inicio del tratamiento con lacosamida.] En la experiencia post-comercialización se ha reportado un bloqueo av de segundo grado o mayor. En los ensayos controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación atrial o palpitaciones; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en ensayos de etiqueta abierta de epilepsia y en la experiencia post-comercialización. los pacientes deben conocer los síntomas del bloqueo av de segundo grado o mayor (e.g. Pulso lento o irregular, sensación de desorientación y desmayo) y los síntomas de fibrilación atrial y palpitaciones (e.g. Palpitaciones, pulso rápido o irregular, falta de aliento). En caso de que aparezca alguno de estos síntomas, los pacientes deben acudir con su médico. \* Pensamientos y comportamiento suicida: en los pacientes tratados con agentes antiepilépticos se han reportado pensamientos y comportamiento suicida con varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos aleatorios, controlado con placebo de los medicamentos antiepilépticos también mostró un aumento pequeño en el riesgo de padecer pensamientos o comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que el riesgo de la lacosamida aumente. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamiento o comportamiento suicida y debe considerarse un tratamiento adecuado. Los pacientes (y las personas que cuidan a los pacientes) deben ser aconsejados para que acudan al médico en caso de presentar signos de pensamientos o comportamiento suicida. El jarabe y la solución oral de lacosamida contienen aspartame, una fuente de fenilalanina, que podría ser dañino para las personas con fenilcetonuria

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 Ind. Ped.
- Información para prescribir versión Julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 Ind. Ped.

Nuevas indicaciones:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Nueva dosificación / grupo etario  
Posología Y Administración

Posología

Adultos

Niños o adolescentes pesando más de 50 Kg

- Monoterapia

Monoterapia inicial

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

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

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

- Conversión a la monoterapia

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

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

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

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

- Terapia de adición

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

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

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

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

#### Descontinuación

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

#### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

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

#### Poblaciones Especiales

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

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

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima.

No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

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

#### Monoterapia y Terapia de Adición

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

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

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante\*

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

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

#### Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en adolescentes o niños con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC (ver sección 9. REACCIONES ADVERSAS). La administración



de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Nuevas contraindicaciones

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

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

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Nuevas reacciones adversas

Estudios clínicos

- Panorama General

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

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

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

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

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.  
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del sistema nervioso.  
Muy frecuente: Mareo, cefalea.  
  
Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.  
  
Poco frecuente: Síncope.
- Trastornos oftalmológicos.  
Muy frecuente: Diplopía.  
  
Frecuente: Visión borrosa.
- Trastornos del oído y el laberinto.  
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- Trastornos del tracto gastrointestinal.  
Muy frecuente: Náusea.  
  
Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.  
Frecuente: Prurito.
- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.  
Frecuente: Espasmos musculares.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.  
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.  
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Administración de la dosis de carga

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

Experiencia post-comercialización

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

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.  
Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune.  
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

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

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

Trastornos cardíacos.

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

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

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.  
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

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

La seguridad de Vimpat® se evaluó en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad para el tratamiento de las crisis de inicio parcial. En todos los estudios realizados en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, 328 pacientes de 4 años a menores de 17 años recibieron Vimpat® solución oral o tableta, de los cuales 148 recibieron Vimpat® durante al menos 1 año. Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad fueron similares a las observadas en pacientes adultos. Otras reacciones adversas notificadas en niños fueron disminución del apetito (6.6 %), letargo (4.3 %), conducta anormal (1.9 %), nasofaringitis (9.9%), pirexia (8.2%) y faringitis (4.7%).

Nuevas interacciones:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





## Interacción Con Otros Medicamentos

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

### Datos in vitro

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

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

### Datos in vivo

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

### Medicamentos antiepilépticos

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

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

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

### Anticonceptivos orales

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

### Otros

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Unión a proteínas

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.4.1.12 CLOPIDOGREL TABLETAS RECUBIERTAS X 75 MG

Expediente : 19980931  
Radicado : 20181256854 / 20191152969  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 75mg de Clopidogrel Bisulfato 74% 101,351mg equivalente a Clopidogrel

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Antiagregante plaquetario. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable / infarto de miocardio de onda no -q-

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes del producto. Sangrado patológico activo, por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracraneal. Embarazo y lactancia. Advertencias: el clopidogrel presenta interacción con los inhibidores de la bomba de protones, el uso concomitante de estos medicamentos reduce la efectividad del clopidogrel

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005783 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Información para prescribir Información Prescriptiva Clopidogrel CCDS V20-LRC-19-Junio 2.015+V21 LRC 26 Junio 2016+ CCDS V22 LRC 13 Octubre 2016+ CCDS V23 LRC 12 Julio 2017+ CCDS V25 LRC 31 Mayo 2018. Revisión Septiembre 2018

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.1.13 ENDOMETRIN 100MG TABLETAS VAGINALES

Expediente : 20122364  
Radicado : 20191110667  
Fecha : 12/06/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:  
Cada tableta vaginal contiene 100mg de Progesterona Micronizada

Forma farmacéutica: Tabletas vaginales

Indicaciones:

Todas las insuficiencias de progesterona en particular síndrome premenstrual, irregularidades menstruales por problemas de ovulación, mastopatias benignas, mastodinias, esterilidad de causa hormonal por alteraciones en la ovulación, premenopausia y menopausia. Amenaza de aborto habitual.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la formulación. Hemorragia genital sin diagnóstico, porfiria, otoesclerosis, enfermedad hepática severa, cuadros depresivos, herpes gestacional. Aborto incompleto, feto muerto retenido, tromboflebitis, hemorragia cerebral.

Precauciones y advertencias:

La progesterona es la hormona que aumenta durante el período del embarazo por lo que su administración durante el mismo no induce efectos adversos.

La progesterona se elimina por leche materna, por lo tanto no es aconsejable su administración en mujeres en el período de lactancia.

En caso de somnolencia se recomienda ingerir las cápsulas por la noche, al acostarse.  
El tratamiento según la dosis y condiciones preconizadas de empleo no es contraceptivo.

La utilización de progesterona en casos de amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos debe estar reservada para los casos en que la secreción del cuerpo lúteo es insuficiente. Más de la mitad de los abortos espontáneos precoces son debidos a trastornos genéticos. Otros procesos infecciosos o mecánicos pueden también ser la causa del aborto.

En estos casos, la administración de progesterona sólo tendría como efecto el retrasar la expulsión del embrión muerto o retrasar la interrupción de un embarazo no evolutivo.

La utilización de progesterona en el curso del embarazo debe reservarse al primer trimestre y debe usarse únicamente por vía vaginal. Existen riesgos de efectos indeseables sobre el hígado durante el 2º y 3º trimestre del embarazo.

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

- Modificación de indicaciones

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión SPC from JP\_September 2014\_Edition 1 allegado mediante radicado No. 20191110667
- Información para prescribir Versión SPC from JP\_September 2014\_Edition 1 allegado mediante radicado No. 20191110667

Nuevas indicaciones:

Soporte de fase lútea en programas de Técnicas de Reproducción Asistida.

Nueva dosificación:

Se administran por vía vaginal 100 mg de progesterona por vez, dos o tres veces al día, a partir de la recuperación de ovocitos (o en el momento en que se confirmó un grosor endometrial suficiente para la transferencia de embriones congelados en el ciclo suplementado con hormonas) y se continua hasta 10 semanas de duración total (o hasta 12 semanas de gestación).

Nuevas contraindicaciones:

1. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de este medicamento.
2. Pacientes con sangrado vaginal no diagnosticado [Este medicamento puede ocultar la causa subyacente del síntoma.]
3. Pacientes con aborto fallido o embarazo ectópico [Este medicamento está destinado a mantener el embarazo y, por lo tanto, puede intervenir la expulsión de un feto muerto.]
4. Pacientes con disfunción hepática grave [La afección puede mejorar la acción de este medicamento.]
5. Pacientes con antecedentes de cáncer de mama o del tracto genital, o pacientes con sospecha de la misma [Este medicamento puede exacerbar los síntomas.]
6. Pacientes con tromboembolismo arterial o venoso activo o tromboflebitis grave, o antecedentes de estos eventos [Este medicamento puede inducir trombosis].
7. Pacientes con porfiria [Este medicamento puede exacerbar los síntomas.]

Nuevas precauciones y advertencias

1. Administración cuidadosa (Este medicamento debe administrarse con cuidado en los siguientes pacientes).
  - (1) Pacientes con disfunción hepática leve a moderada [Estas afecciones pueden mejorar la acción de este medicamento].
  - (2) Pacientes con epilepsia, depresión o antecedentes de la misma [La acción similar a los corticosteroides puede afectar las condiciones de la enfermedad.]
  - (3) Pacientes con migraña, asma o antecedentes de esta enfermedad [Este medicamento puede afectar las condiciones de la enfermedad].
  - (4) Pacientes con disfunción cardíaca o insuficiencia renal [Este medicamento puede causar retención de líquidos y afectar las condiciones de la enfermedad].

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(5) Pacientes con diabetes mellitus [Este medicamento puede exacerbar la diabetes mellitus.]

(6) Pacientes de 35 años de edad o más, y fumadores, especialmente aquellos con factores de riesgo de aterosclerosis [El riesgo de lesiones vasculares de la retina puede aumentar.]

2. Precauciones importantes

(1) Los pacientes con depresión o un historial de la misma deben ser observados de cerca. Se debe tener cuidado, como la interrupción, si los síntomas empeoran.

(2) La interrupción de este medicamento puede causar un aumento de la ansiedad, mal humor y una mayor sensibilidad a las convulsiones. Por lo tanto, los pacientes deben recibir una explicación completa para ser advertidos.

(3) Este medicamento puede causar somnolencia y/o mareos. Por lo tanto, los pacientes deben recibir una explicación completa para ser advertidos contra la conducción de un automóvil u operar maquinaria que implique riesgos peligrosos.

3. Interacciones con medicamentos

Precauciones para la administración conjunta (se debe tener cuidado en caso de administración conjunta con los siguientes medicamentos)

Medicamentos	Señales, Síntomas, y Tratamientos	Mecanismo y Factores de riesgo
Otros medicamentos vaginales (productos antihongos, etc.)	Los efectos de la progesterona pueden ser aumentados o debilitados.	La liberación de progesterona y la absorción de la tableta vaginal pueden verse alterados.

Nuevas reacciones adversas:

Durante los estudios clínicos de este medicamento realizado en Japón, 9 de 108 pacientes informaron 12 eventos de reacciones adversas al medicamento, incluidos valores de laboratorio anormales (incidencia: 8.3%). Las reacciones adversas a los medicamentos más comunes fueron dolor de cabeza, somnolencia y hemorragia genital, cada una reportada en 2 pacientes cada una (1.9%).

(1) Reacciones adversas clínicamente significativas.

Trombosis [incidencia desconocida]: Infarto de miocardio, trastorno cerebrovascular, tromboembolismo arterial o venoso (tromboembolismo venoso o embolia pulmonar), tromboflebitis y trombosis retiniana se han notificado en pacientes que reciben progesterona. Observe a los pacientes lo suficiente y, en caso de que se presenten síntomas o síntomas iniciales, suspenda este medicamento y tome las medidas adecuadas.

(2) Otras reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir. Observe a los pacientes lo suficiente y, en caso de que aparezcan síntomas o síntomas iniciales, reduzca la dosis o suspenda este medicamento y tome las medidas adecuadas.

Clasificación de órganos y sistemas	1% a <5%	<1%	Incidencia desconocida*
Trastornos del	Dolor de cabeza,		Mareo, Insomnio, Fatiga

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sistema nervioso	Somnolencia		
Trastornos gastrointestinales		Distensión abdominal, Diarrea, estreñimiento	Dolor abdominal, Náuseas, Vómito
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos			Urticaria, erupción cutánea, reacciones de hipersensibilidad.
Trastornos del Sistema reproductor y de mama	Hemorragia genital		Espasmo uterino, Trastornos vulvovaginales, Micosis vaginal, Trastornos de mama, Prurito genital
Otros		Prueba de función hepática anormal	Edema periférico

Nuevas interacciones:

Interacciones con medicamentos

Precauciones para la administración conjunta (se debe tener cuidado en caso de administración conjunta con los siguientes medicamentos)

Medicamentos	Señales, Síntomas, y Tratamientos	Mecanismo y Factores de riesgo
Otros medicamentos vaginales (productos antifúngicos, etc.)	Los efectos de la progesterona pueden ser aumentados o debilitados.	La liberación de progesterona y la absorción de la tableta vaginal pueden verse alterados.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.4.1.14. PLAQUINOL® TABLETAS DE 200 MG

Expediente : 19942195  
 Radicado : 20191124512  
 Fecha : 02/07/2019  
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 155 mg de Hidroxicloroquina base equivalente a 200 mg de Hidroxicloroquina Sulfato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Antiamebiano, antipalúdico, alternativo en el manejo de la artritis reumatoidea aguda y crónica, tratamiento de lupus eritematoso sistémico y discoide.

Contraindicaciones:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento. Úlcera péptica. Discracias sanguíneas. Embarazo. Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo o conjuntamente con drogas hepatotóxicas. Durante el tratamiento deberán hacerse exámenes oftalmológicos periódicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

## Advertencias:

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo, debe practicarse un examen oftalmológico cuidadoso para ambos ojos, con oftalmoscopio, para determinación de agudeza visual, campo visual central, visión del color y fondo de ojo.

Después, el examen debe repetirse al menos una vez al año.

La toxicidad retiniana se relaciona directamente con la dosis. El riesgo de lesiones retinianas es bajo con dosis diarias de hasta 6,5 mg/kg de peso corporal. El exceder la dosis diaria recomendada incrementa en forma notable el riesgo de toxicidad retiniana.

El examen oftalmoscópico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones:

Dosis diarias que excedan de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal. El uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas;

## Insuficiencia renal

Dosis acumulativas superiores a 200g

## Ancianos

Disminución de la agudeza visual.

Si se presenta algún trastorno visual (agudeza visual, visión de color), debe suspenderse inmediatamente el medicamento y observarse estrechamente al paciente por posible progresión del trastorno. Los cambios retinianos (y los trastornos visuales) pueden progresar incluso después de suspender la terapia

El uso concomitante de hidroxiclороquina con medicamentos conocidos de inducir toxicidad retinal, como tamoxifén no es recomendado.

La hidroxiclороquina ha demostrado causar hipoglucemia severa inclusive con pérdida de la conciencia, que puede amenazar la vida de los pacientes tratados con o sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina deben ser advertidos sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados a ésta. Los pacientes que presentan síntomas clínicos sugestivos de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxiclороquina, deben ser evaluados a través de niveles séricos de glucosa, y tratados de ser necesario.

En casos muy raros se han reportado comportamientos suicidas en pacientes tratados con hidroxiclороquina.

Desórdenes extrapiramidales pueden ocurrir con el tratamiento con hidroxiclороquina.

## Precauciones:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, en algunos casos con desenlaces fatales, han sido reportados en pacientes tratados con plaquinol®. Se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía y se debe suspender plaquinol® si la cardiomiopatía se desarrolla. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular.

Debe tenerse cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal, en los que podría ser necesario reducir la dosis, lo mismo que en aquellos que reciben medicamentos que, se sabe, afectan estos órganos. Adminístrese con precaución en pacientes con alcoholismo o conjuntamente con medicamentos hepatotóxicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

También debe tenerse cautela en pacientes con trastornos neurológicos, gastrointestinales (por ejemplo úlcera péptica) o sanguíneos, en pacientes con sensibilidad a quinina y en pacientes con deficiencia de 6-fosfato dehidrogenasa, porfiria y psoriasis.

Los pacientes con terapia a largo plazo deben practicarse recuento sanguíneo completo en forma periódica y debe suspenderse la hidroxiclороquina si se producen alteraciones.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de 4-aminoquinolonas. Por tanto, los pacientes deben estar advertidos de mantener hidroxiclороquina fuera del alcance de los niños.

Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a examen periódico de la función musculoesquelética y de los reflejos tendinosos. Si se presenta debilidad, debe suspenderse el medicamento.

Malaria: hidroxiclороquina no es efectiva contra cepas de *p. Falciparum* resistentes a cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *p. Vivax*, *p. Ovale* y *p. Malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir versión IP\_V11\_V12\_LRC 26-Jul-28 – Revisión Junio 2019

Nuevas indicaciones:

Antiamebiano, Antipalúdico. Manejo de la artritis reumatoidea refractaria a las terapias de primera línea como antiinflamatorios no esteroideos. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico y discoide.

Nueva dosificación:

Para administración oral exclusivamente. Cada dosis debe ser administrada con las comidas o con un vaso de leche. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.

Nota: Todas las dosis se refieren al sulfato de hidroxiclороquina y no a la base equivalente.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





En enfermedades reumáticas:

La hidroxicloroquina es de acción acumulativa, por lo que se requiere de varias semanas para alcanzar el beneficio terapéutico. Durante este periodo inicial pueden aparecer algunos efectos secundarios leves. Si no se observa mejoría después de pasados seis meses, el tratamiento debe suspenderse.

-Artritis reumatoidea: En adultos, iniciar con 400 a 600 mg/día.

-Si se produjeran efectos adversos se debe disminuir temporalmente la dosis inicial; posteriormente (normalmente a los 5-10 días) la dosis puede aumentarse de formagradual.

-Para terapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día

Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debería considerar suspender eltratamiento.

-Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, éste se reanuda o continuarásegún el esquema descrito anteriormente.

-La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de pesocorporal ideal.

-Artritis crónica juvenil: No debe exceder los 6,5 mg/kg o los 400 mg/día, o lo que sea menor.

-Lupus eritematoso sistémico o discoideo: En adultos, iniciar con 400 a 800 mg/día. Paraterapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día.

-Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debería considerar suspender eltratamiento.

-Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, este se reanuda o continuará segúnel esquema descrito anteriormente.

-La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporalideal.

-Enfermedades por fotosensibilidad: El tratamiento debe restringirse a los periodos demáxima exposición a la luz solar. En adultos, 400 mg/día son suficientes.

Paludismo y Malaria:

En el tratamiento de supresión:

En adultos, 400 mg semanales (equivalente a 310 mg base), el mismo día de la semana.

Adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de pesocorporal superior a 31 kg), la dosis supresora semanal es de 6,5 mg/Kg, pero sin exceder ladosis de los adultos.

Si las circunstancias lo permiten, la terapia de supresión debería comenzar dos semanasantes de la exposición. Sin embargo, en caso contrario, una dosis inicial de carga doble, de800 mg, en adultos y 12,9 mg/kg, en niños (sin exceder los 800 mg), puede ser administradaen dos dosis con 6 horas de diferencia.

El tratamiento de supresión debe continuarse durante 8 semanas después de haber abandonado el área endémica.

En el tratamiento de la fase aguda:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En adultos, una dosis inicial de 800 mg seguida de 400 mg en las 6 u 8 horas siguientes y 400mg por 2 días consecutivos (para un total de 2 gramos de sulfato de hidroxiquina). Un método alternativo, administrar una dosis única de 800 mg, ha demostrado ser efectivo.

La dosis para adultos y niños puede ser también calculada de acuerdo al peso corporal, tal como se indica a continuación:

En adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 31 kg), una dosis total de 32 mg/kg (máximo 2 gr), distribuida en tres días, de la siguiente forma:

Primera dosis 12,9 mg/Kg (máximo 800 mg);  
Segunda dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) seis horas después de la primera dosis;  
Tercera dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) dieciocho horas después de la segunda dosis;  
Cuarta dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) veinticuatro horas después de la tercera dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:  
Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal o hepática alteradas.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias

Retinopatía y trastornos oculares

El tratamiento con hidroxiquina puede causar trastornos oculares de tres tipos: queratopatía, afectación del iris/cuerpo ciliar y retinopatía. La queratopatía obedece a la unión de hidroxiquina a las nucleoproteínas del estroma corneal y posterior depósito. Los cambios corneales no suelen afectar a la agudeza visual pero producen con frecuencia fotofobia y disminución de la sensibilidad. Generalmente desaparecen tras 6-8 semanas de la interrupción del tratamiento.

Los trastornos del cuerpo ciliar se manifiestan habitualmente como dificultad para la acomodación. Suele ser reversible y mejorar con una reducción temporal de la dosis. Se desconoce el mecanismo exacto por el que hidroxiquina causa retinopatía.

Factores que se han relacionado con su aparición son la administración de dosis superiores a 6,5 mg/kg peso corporal ideal y/o el tratamiento prolongado. Síntomas que pueden ser indicativos de retinopatía son fotofobia, visión borrosa de lejos, escotomas en el campo visual central y destellos luminosos.

Antes de iniciar un tratamiento a largo plazo, ambos ojos deben ser examinados por oftalmoscopia cuidadosa de la agudeza visual, campo visual central y visión de color y fondo de ojo. Posteriormente, el examen debe repetirse al menos una vez al año.

La toxicidad de la retina está relacionada principalmente con la dosis. El riesgo de daño en la retina es bajo con dosis diarias de hasta 6,5 mg/ kg de peso corporal. Exceder la dosis diaria recomendada aumenta considerablemente el riesgo de toxicidad en la retina.

El examen oftalmológico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones:

- Dosis diaria que exceda 6,5 mg/kg de peso corporal ideal (magro). Al usar el peso corporal absoluto como guía de dosificación, en casos de obesidad se puede incurrir en sobredosis.
- Insuficiencia renal.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Dosis acumulada mayor a 200 g.
- Adultos mayores.
- Disminución de la agudeza visual.

Si se presenta cualquier alteración visual (ej. agudeza visual, visión del color), se debe suspender inmediatamente el medicamento y observar al paciente de forma estrecha para descartar la progresión de la anomalía. Los cambios en la retina y las alteraciones visuales pueden progresar incluso después del retiro del tratamiento.

No se recomienda el uso concomitante de hidroxicloroquina con fármacos que induzcan toxicidad retiniana, como el tamoxifeno.

Se recomienda a los pacientes disminuir la exposición a la luz como medida preventiva (estudios en ratas mostraron que la hidroxicloroquina se acumula en el ojo).

#### Hipoglucemia

Se ha demostrado que la hidroxicloroquina causa hipoglucemia grave, incluso con pérdida de la conciencia que pone en riesgo la vida, en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con Hidroxicloroquina deben ser advertidos del riesgo de hipoglucemia y de los signos y síntomas asociados. Los pacientes que presenten síntomas sugestivos de hipoglucemia durante el tratamiento con Hidroxicloroquina, deben controlar su nivel de glucosa sanguínea y si es necesario reevaluar el tratamiento.

#### Prolongación del intervalo QT

La hidroxicloroquina tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en pacientes con factores de riesgo específicos, por lo que debe ser usado con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido y documentado y/o con factores de riesgo conocidos para prolongación de dicho intervalo tales como:

- Enfermedad cardíaca, como falla cardíaca, infarto de miocardio.
- Condiciones pro-arrítmicas como bradicardia (<50 lpm.)
- Antecedentes de disritmias ventriculares.
- Hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregida.
- Administración concomitante con agentes que prolongan el intervalo QT ya que eso puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar al aumentar las concentraciones del fármaco. Por lo tanto, no se deben exceder las dosis recomendadas.

#### Toxicidad Cardíaca Crónica

En pacientes tratados con Plaquinol® se han reportado casos de cardiomiopatía que generan insuficiencia cardíaca, algunos con desenlace fatal. Se recomienda monitoreo clínico para detectar signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de desarrollo de cardiomiopatía, es necesario suspender el Plaquinol®. Se considera toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de la conducción (bloqueo de rama/ bloqueo cardíaco aurículo-ventricular), así como hipertrofia biventricular.

#### Otros monitoreos en tratamientos a largo plazo

Se han descrito alteraciones hematológicas como agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia asociadas con derivados de 4-aminoquinolina. Los pacientes con terapia a largo plazo deben tener recuentos periódicos de sangre completa, y la hidroxicloroquina debe interrumpirse si se desarrollan anomalías.

En pacientes en tratamiento prolongado se ha descrito miopatía, neuromiopatía y debilidad muscular (especialmente de los músculos proximales), que pueden estar asociadas con

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cambios sensoriales leves, ausencia o hipoactividad del reflejo tendinoso (hiporreflexia) y una conducción nerviosa anormal.

La miopatía puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tardar varios meses. Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a un examen periódico de la función del músculo esquelético y los reflejos tendinosos. Si se produce debilidad muscular, el medicamento debe ser retirado.

#### Posible riesgo carcinogénico

Los datos experimentales mostraron un riesgo potencial de inducir mutaciones genéticas. Los datos de carcinogenicidad de los animales sólo están disponibles para una especie para el fármaco parental cloroquina y este estudio fue negativo. En humanos, no hay datos suficientes para descartar un mayor riesgo de cáncer en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo.

Se han reportado, casos muy raros de conducta suicida en pacientes tratados con Hidroxicloroquina.

Se pueden presentar trastornos extrapiramidales con Plaquinol®.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

#### Precauciones

Debe tenerse precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal, ya que el riesgo de retinopatía y otras reacciones adversas puede verse incrementado. Pueden requerir reducción de la dosis y también en aquellos que toman medicamentos que afectan estos órganos o alcohol ya que se han descrito casos aislados de función hepática alterada/fallo hepático, por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Asimismo, debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad gastrointestinal, neurológica (en especial en pacientes con historial de epilepsia) o hematológica, así como en individuos con sensibilidad a la quinina y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (en estos pacientes se han descrito casos de hemólisis e insuficiencia renal, psoriasis, porfiria y/o miastenia gravis, ya que puede precipitar una exacerbación de estas dos últimas.

También debe tenerse precaución en pacientes de edad avanzada, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por este medicamento y en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas ya que puede provocar una reagudización de la misma.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas, por lo que se debe advertir a los pacientes que mantengan la hidroxicloroquina fuera del alcance de los niños.

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.

Debe administrarse con precaución en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas.

Malaria: La hidroxicloroquina no es eficaz contra las cepas resistentes a la cloroquina de *Plasmodium falciparum* y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae* y, por tanto, no previene la infección debida

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a estos organismos cuando se administran profilácticamente, ni prevenir la recaída de la infección debida a estos organismos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado No. 20191152121 del 08/08/2019.

#### 3.4.1.15. XARELTO® 2,5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067147  
Radicado : 20181187928 / 20191015235 / 20191129091  
Fecha : 09/07/2019  
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 2.5mg de Rivaroxabán micronizado

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

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

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

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

Medicación concomitante

Nuevas precauciones y advertencias:

Xarelto® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del vih (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de cyp3a4 y gp-p. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del cyp3a4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Xarelto® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedición causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- Hipertensión arterial severa y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- Ulceraciones gastrointestinales recientes
- Retinopatía vascular
- Sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes en tratamiento con Xarelto® y aas o con Xarelto® y aas más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con aine si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

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

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

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

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

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

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

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

No hay experiencia clínica con el uso de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día administrado con aas solo o con aas más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones. Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto® 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

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

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

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo qtc con Xarelto®

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de lapp o mal absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Xarelto®

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019022130 con el fin de:

Revocar la decisión de negar la modificación para aprobar una indicación nueva del registro sanitario de Xarelto® y por consiguiente sea emitida una Resolución que otorgue la aprobación de la nueva indicación del registro sanitario No. INVIMA 2014M-0015572 para el medicamento con marca registrada Xarelto 2.5mg, esto es:

Xarelto® administrado de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática con alto riesgo de eventos isquémicos.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado No. 20191175325 del 09/09/2019.**

### 3.4.2. Medicamentos biológicos

#### 3.4.2.1 DYSPORE® 300 U

Expediente : 20032324  
Radicado : 20191136927  
Fecha : 19/07/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial contiene Complejo de Hemaglutinina - Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum 300,0 U

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- extremidades superiores en adultos
- deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- tortícolis espasmódico
- blefaroespasma
- espasmo hemifacial
- hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidrólicos.
- hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

Nuevas indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- extremidades superiores en adultos
- deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- tortícolis espasmódica
- blefaroespasma
- espasmo hemifacial
- hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidrólicos.
- hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de dysport o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o subclínica de una marcada transmisión

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como dysport®, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo a o b; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport® debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de dysport®.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, dysport® sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores. Dysport® no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, dysport® sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport® sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben dysport®. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo a. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión ALLvJul2019 allegada mediante radicado No. 20191136927
- Información para prescribir versión ALLvJul2019 allegada mediante radicado No. 20191136927

Nuevas indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- Extremidades superiores en adultos
- Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)
- Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- Tortícolis espasmódica
- Blefaroespasma
- Espasmo hemifacial
- Hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidróticos.
- Hiperhidrosis palmar

Dysport esta indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no está relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

Nueva dosificación / grupo etario

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Ipsen puede facilitar entrenamiento en la administración de inyecciones de Dysport.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Espasticidad focal en adultos

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Extremidades superiores

## Posología

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

## Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

Músculo	Dosis recomendada de Dysport (U)	Número de sitios de inyección por musculo
<b>Musculo objetivo primario</b>		
Músculo sóleo	300 - 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Cabeza medial	100 – 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 – 450 U	1 - 3
<b>Músculos distales</b>		
Tibial posterior	100 – 250 U	1 – 3
Flexor digitorum largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis brevis	50 – 100 U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores ( $\geq 65$  años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

### Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
<b>Dosis total</b>	Hasta 15 U/Kg/pierna	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se re-trataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, Dysport es reconstituido con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

### Tortícolis espasmódica

#### Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

### Forma de administración

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el tratamiento de tortícolis espasmódica, Dysport es reconstituido con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

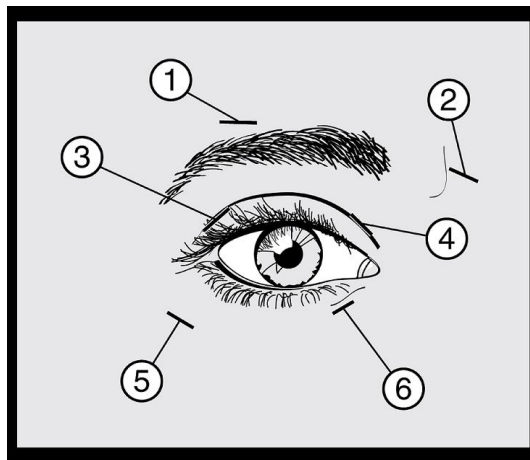
Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmó y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente,

por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

#### Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo, como se describió anteriormente.

#### Hiperhidrosis Axilar

##### Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

#### Forma de administración

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

#### Hiperhidrosis Palmar

##### Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

#### Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperhidróticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glaberales moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

#### Posología

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



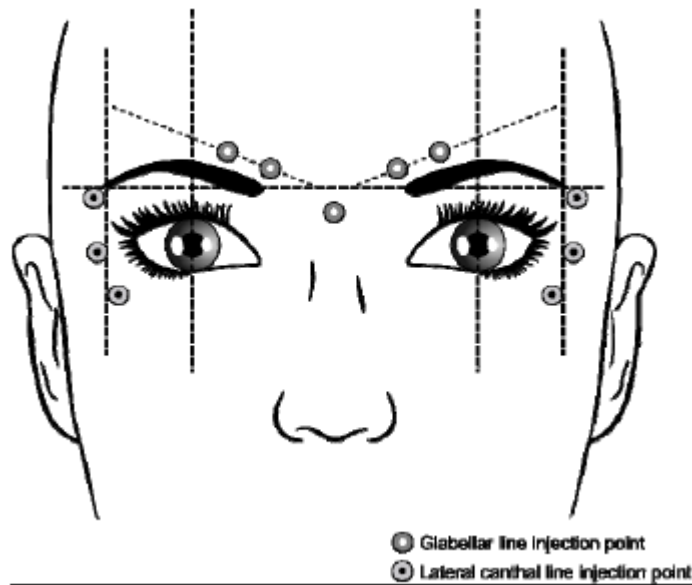
El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual de cada paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



#### Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceral cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño al máximo fruncimiento. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercilii). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

#### Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la máxima sonrisa. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

#### Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

#### Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

#### Nuevas precauciones y advertencias

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante resultante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva posible y no excediendo la dosis máxima recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los pacientes experimentaron una caída en los grupos de Dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

#### Uso pediátrico

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport solo debe usarse en niños de 2 años de edad o mayores. Los informes posteriores a la comercialización de una posible diseminación a distancia de la toxina se han notificado muy

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



raramente en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada.

Ha habido raros informes espontáneos de muerte a veces asociados con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con toxina botulínica, incluso después de un usono indicado en la etiqueta (por ejemplo, en el área del cuello). Se debe tener sumo cuidado al tratar a pacientes pediátricos que tienen debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. El tratamiento en pacientes con mal estado de salud subyacente debe administrarse solo si se considera que el beneficio potencial para el paciente individual supera los riesgos.

Nuevas reacciones adversas  
General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10; Frecuentes > 1/100, < 1/10; Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmos, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema)

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

#### Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Disfagia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en la extremidad

\*La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior en adulto.

#### Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Disfagia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Deformidad dinámica del pie equino debida a espasticidad focal en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Enfermedad similar a la influenza, reacción en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, eritema, moretones, etc.), alteración de la marcha, fatiga.
	Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento y	Frecuente	Caídas

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



complicaciones de procedimiento

### Tortícolis espasmódica

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Disfonía, disnea
	Raro	Aspiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Disfagia, boca seca
	Poco frecuente	Nausea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Debilidad muscular
	Frecuente	Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética
	Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan. Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

### Blefaroespasmó y espasmo hemifacial

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Paresis facial
	Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares	Muy frecuente	Ptosis
	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Edema de párpados
	Raro	Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresis facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia de la frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopía, ptosis parpebral, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía
	Raros	Trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, rash
	Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Líneas cantales laterales moderadas a severas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
	Poco Frecuente	Ojo seco
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com) o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.4.2.2 DUPIXENT 300 MG**

Expediente : 20152069  
Radicado : 20191046349 / 20191113490 / 20191152966  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 2mL contiene 300mg de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Dupixent® (dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o esten contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica

Contraindicaciones:

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de dupixent.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de dupixent®.

#### Conjuntivitis

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

#### Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre dupixent® y estas condiciones.

#### Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

#### Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

#### Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con dupixent hasta que se resuelva la infección.

#### Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007639 emitido mediante Acta No. 07 de 2019, numeral 3.4.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto Versión IP/Inserto basado en CCDSV9
- Información para prescribir Versión IP/Inserto basado en CCDSV9

Nuevas indicaciones:

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

ASMA

Dupixent® está indicado en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores, como un tratamiento de mantenimiento complementario para asma moderada a severa con inflamación tipo 2 caracterizada por un aumento de los eosinófilos en sangre y / o un aumento de FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico).

Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para mejorar la función pulmonar.

Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales, independientemente de los niveles basales de biomarcadores de inflamación tipo 2

Nueva dosificación/ grupo etario:

General

Vía de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:



Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidos de 300 mg administrados cada dos semanas por vía oral para pacientes con asma comórbida dependientes de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a grave para la cual Dupixent® está indicado.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias

Hipersensibilidad

Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe interrumpir la administración de Dupixent® inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento correspondiente. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent® en el programa clínico de desarrollo para el asma.

Conjuntivitis

Se produjo conjuntivitis con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperó o estaban en recuperación durante el periodo de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. Los pacientes deben comunicar la nueva aparición o el empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para el asma grave pueden presentar en ocasiones, junto con la eosinofilia sistémica, características clínicas de vasculitis o neumonía eosinofílica congruentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis, afecciones que a menudo se tratan con una terapia con corticosteroides sistémicos. Estos eventos generalmente, pero no siempre, se asocian con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos a la aparición de una erupción vasculítica, síntomas de empeoramiento pulmonar, complicaciones cardíacas o neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han informado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis coincidentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo en el asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas afecciones.

Síntomas Agudos De Asma O Deterioro De La Enfermedad

Dupixent® no debe usarse para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. Dupixent® no debe usarse para tratar los broncoespasmos agudos o el estado asmático.

Reducción de la Dosis de Corticosteroides

Los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados no deben interrumpirse de forma abrupta al inicio de la terapia con Dupixent®. Se deben realizar reducciones graduales en la dosis de corticosteroides, si corresponde, bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia o revelar condiciones previamente suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Infección por Helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que sane la infección.

#### Afecciones Atópicas Concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópica y asma comórbido que no ajusten su tratamiento sin consultar antes con los médicos. Cuando interrumpa la administración de Dupixent®, considere los posibles efectos en otras enfermedades atópicas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.4.2.3 DUPIXENT® 200mg

Expediente : 20156864  
Radicado : 20191153135  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

#### Composición:

Cada 1.14mL contiene 200mg de Dupilumab equivalente a 175mg de Dupilumab por ml

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones:

Dupixent® está indicado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes con asma severa ( $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu$ l) no controlada, a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador, grave a partir de los 18 años a pesar de la administración de dosis plenas de corticoesteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada.

#### Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

#### Precauciones y advertencias:

##### Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de dupixent®.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Conjuntivitis

En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

#### Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre dupixent® y estas condiciones.

#### Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

#### Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides

Oides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

#### Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de dupixent®.

Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con dupixent® hasta que se resuelva la infección.

#### Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent®, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de interacciones
- Inseto versión Dupixent® 200mg CCDS V.9.0 LRC 2.05.2019
- Revisión: Julio.2019
- Información para prescribir versión Dupixent® 200mg CCDS V.9.0 LRC 2.05.2019  
Revisión: Julio.2019

Nuevas indicaciones:

Dupixent® está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

#### Dermatitis Atópica

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupixent® está indicado en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores, como tratamiento complementario de mantenimiento para asma moderada a severa con inflamación tipo 2 caracterizada por un aumento de los eosinófilos en sangre y / o un aumento de FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico).

Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para mejorar la función pulmonar.

Nueva dosificación / grupo etario

General

Vía de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes

La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis subsiguientes (cada 2 semanas)
Menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg
-------------	----------------------------------	--------

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

#### Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

#### Dosis omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

#### Poblaciones Especiales

##### Pacientes pediátricos

##### Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica.

##### Asma

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con asma.

##### Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

##### Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

##### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

##### Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes de 12 años y mayores con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg).

#### Nuevas contraindicaciones

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

#### Nuevas precauciones y advertencias

##### Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en el programa de desarrollo de dermatitis atópica, luego de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

#### Conjuntivitis

La conjuntivitis se produjo con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

#### Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

#### Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

#### Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

#### Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

#### Afecciones atópicas concomitantes

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

#### Nuevas reacciones adversas

##### Dermatitis Atópica Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 1$  % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en  $\geq 1$  % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia <sup>a</sup>			Dupixent® + TCS <sup>b</sup>		
	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple <sup>c</sup>	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

<sup>a</sup> Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

<sup>b</sup> Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

<sup>c</sup> En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente  $\geq 10\%$ ; frecuente  $\geq 1$  y  $\leq 10\%$ ; poco frecuente  $\geq 0,1$  y  $< 1$  %, rara  $\geq 0,01$  y  $< 0,1$  %; muy rara  $< 0,01$  %; se desconoce \*(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica<sup>a</sup>

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacteriana (1,9%) Herpes simple <sup>b</sup> (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (1,9%)
--	---------------	--

<sup>a</sup> Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

<sup>b</sup> En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

#### Adolescentes

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

#### Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %). Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente  $\geq 10$  %; frecuente  $\geq 1$  y  $\leq 10$  %; poco frecuente  $\geq 0,1$  y  $< 1$  %, rara  $\geq 0,01$  y  $< 0,1$  %; muy rara  $< 0,01$  %; se desconoce \*(no puede estimarse según los datos disponibles).

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 3$  % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1,1%)

Tabla 5. Lista de reacciones adversas n estudios clínicos de asma

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%)
	Frecuente	Edema en el sitio de inyección (4,8%)
	Frecuente	Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

#### Hipersensibilidad

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent en el programa de desarrollo del asma.

#### Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio,

La incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento ( $\geq 500$  células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento ( $\geq 5.000$  células/mcL) en  $< 2$  % de los pacientes tratados con Dupixent® y  $< 0,5$  % en pacientes tratados con placebo.

#### Infecciones



En dermatitis atópica y asma, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

### Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,6 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg dos veces por semana y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg dos veces por semana, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Nuevas interacciones

##### Vacunas de virus vivos:

Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.

##### Vacunas inactivadas:

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

##### Interacciones con sustratos para CYP450:

En un estudio clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética de los sustratos de CYP. Los datos recopilados de este estudio no indicaron un efecto clínicamente relevante de dupilumab en la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

##### Uso con otros medicamentos para el tratamiento del asma:

No se espera un efecto de dupilumab en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente. Con base en el análisis de la población, los medicamentos comúnmente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma moderada a grave.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.4.2.4 **KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL**

Expediente : 20058197 / 20064940  
Radicado : 20191152637 / 20191152648  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Productos Roche S.A.

##### Composición:

Cada vial contiene 100mg de Trastuzumab Emtansina

Cada vial contiene 160mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

##### Indicaciones:

Cáncer de seno metastásico (mbc)- kadcyla (trastuzumab emtansina / t-dm1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama her2-

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

#### Contraindicaciones:

Para el expediente 20058197

#### Nuevas advertencias y precauciones:

Los pacientes tratados con kadcylla han de presentar un estado tumoral her2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de her2 o amplificación génica.

#### Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con kadcylla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (epi), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal (v. 2.6 reacciones adversas). Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar. Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con kadcylla en los pacientes diagnosticados de epi o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

#### Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con kadcylla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4) (v. 2.6 reacciones adversas). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de kadcylla sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de kadcylla en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (hnr) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con kadcylla en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de kadcylla. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 posología y forma de administración.

No se ha estudiado kadcylla en pacientes con transaminasas séricas  $>2.5$  veces el Isn o de bilirrubina total  $>1.5$  veces el Isn antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con kadcylla en los pacientes con las transaminasas séricas  $>3$  veces el Isn y bilirrubina total concomitante  $>2$  veces el Isn.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (hnr) en pacientes tratados con kadcylla. La hnr es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La hnr puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de hnr solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de hnr debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (ct) del hígado pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de hnr, el tratamiento con kadcylla ha de suspenderse definitivamente.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kadcyla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con kadcyla.

#### Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con kadcyla corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda <40% en pacientes tratados con kadcyla; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [muga]) antes de iniciar el tratamiento con kadcyla y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con kadcyla en pacientes con una fevi <50%, previo a la iniciación del tratamiento. Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis.

#### Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con kadcyla en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (rri). No se recomienda el tratamiento con kadcyla en tales pacientes.

En los estudios clínicos con kadcyla se han descrito rri, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (v. 2.6 reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con rri graves debe interrumpirse el tratamiento con kadcyla. En el caso de una rri potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con kadcyla (v. 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con kadcyla se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

#### Trombocitopenia

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con kadcyla en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ( $?50.000/mm^3$ ), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ( $?75.000/mm^3$ ) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Se han descrito casos de episodios hemorrágicos con un desenlace fatal. En los ensayos clínicos con kadcyla se han notificado casos graves de episodios hemorrágicos, incluida hemorragia del snc; estos acontecimientos adversos no estaban relacionados con la etnia. En algunos de estos casos, los pacientes estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante.

Durante el tratamiento con kadcyla debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ( $?100.000/mm^3$ ) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de kadcyla. No se ha estudiado kadcyla en pacientes con un recuento  $?100.000/mm^3$  antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ( $<50.000/mm^3$ ), no se debe administrar kadcyla hasta que retorne al grado 1 ( $?75,000/mm^3$ ).

Véase 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con kadcylya se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial.

En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con kadcylya debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ?2. Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

#### Extravasación

En los estudios clínicos con kadcylya se han observado reacciones secundarias a una extravasación.

Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de kadcylya. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

#### Embarazo y lactancia:

##### Embarazo

No se han realizado estudios de kadcylya en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción y el desarrollo con kadcylya.

Si se administra a una mujer embarazada, trastuzumab, un componente de kadcylya, puede causar daños al feto o su muerte. Tras la comercialización se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, en embarazadas tratadas con trastuzumab. Los resultados de estudios en animales de la maitansina, entidad química estrechamente relacionada del mismo grupo de maitansinoides que dm1, sugieren que dm1, el componente farmacológico de kadcylya con efecto citotóxico por inhibición microtubular, podría ser teratógeno y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda administrar kadcylya a embarazadas. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben consultar a su médico, y se les advertirá sobre la posibilidad de daño fetal. Si se trata con kadcylya a una mujer embarazada, se recomienda una vigilancia estrecha por un equipo multidisciplinar.

##### Mujeres en edad de procrear

A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con kadcylya y al menos los 7 primeros meses tras su terminación.

##### Lactancia

No se sabe si kadcylya pasa a la leche materna humana. Dado que muchos medicamentos se excretan con la leche materna y considerando el riesgo de reacciones adversas graves para los lactantes, es preciso interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento con kadcylya. Al cabo de 7 meses de concluido el tratamiento puede empezar de nuevo la lactancia materna.

##### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de kadcylya en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

#### Para el expediente 20064940

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (t-dm1) o a cualquiera de sus excipientes. Precauciones y advertencias: los pacientes tratados con kadcyla han de presentar un estado tumoral her2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de her2 o amplificación génica. Toxicidad pulmonar: en estudios clínicos con kadcyla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (epi), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar. Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con kadcyla en los pacientes diagnosticados de epi o neumonitis. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Hepatotoxicidad: durante el tratamiento con kadcyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (transaminitis de grado 1-4). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general. Se ha observado un efecto acumulativo de kadcyla sobre las transaminasas, pero los valores se recuperaron en general tras la retirada de kadcyla. Se han notificado graves trastornos hepato biliares en pacientes tratados con kadcyla en los estudios clínicos. En el momento de la notificación no estaba clara la relación de los trastornos hepato biliares graves con kadcyla. Antes de empezar el tratamiento y antes de cada dosis de kadcyla debe controlarse la función hepática. No se ha estudiado kadcyla en pacientes con cifras de transaminasas séricas  $>2,5$  veces el Isn o de bilirrubina total  $>1,5$  veces el Isn antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con kadcyla en los pacientes con las transaminasas séricas  $>3$  veces el Isn y cifras concomitantes de bilirrubina total  $>2$  veces el Isn. La reducción posológica o la suspensión del tratamiento por elevación de las transaminasas séricas y de la bilirrubina total se describen en posología y forma de administración: modificación de la dosis. En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (hnr). La hnr es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La hnr puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de hnr solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de nhr debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal, pero con cifras normales de transaminasas y sin signos de cirrosis. Ante un diagnóstico de nhr, el tratamiento con kadcyla ha de suspenderse definitivamente. Disfunción ventricular izquierda: los pacientes tratados con kadcyla corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda  $<40\%$  en pacientes tratados con kadcyla; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [muga]) antes de iniciar el tratamiento con kadcyla y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con kadcyla en pacientes con una fevi  $<50\%$ , previo a la iniciación del tratamiento.

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

Nuevas indicaciones:

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (Trastuzumab Emtansina/T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama her2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Kadcyla, en monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2- positivo que presentan un tumor residual, en la mama o en ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio con una terapia dirigida contra HER2.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.4.2.5 ORENCIA® 250 MG - POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA  
ORENCIA® SOLUCION INYECTABLE PARA ADMINISTRACION SUBCUTÁNEA 125 MG/ML**

Expediente : 19976227 / 20041743  
Radicado :  
20181236066 / 20191153153  
20181236070 / 20191153069  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:  
Cada vial contiene 262.5mg de Abatacept  
Cada jeringa prellenada contiene 125mg de Abatacept

Forma farmacéutica:  
Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.  
Solución inyectable.

Indicaciones:  
Para el expediente 19976227  
Artritis reumatoide

Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para:

El tratamiento de la artritis reumatoide (ar) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fames) incluyendo metotrexato (mtx) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (tnf)-alfa.

El tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Orencia en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (aij) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros fames incluyendo al menos un inhibidor del tnf.

Para el expediente 20041743  
Artritis reumatoide

Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-el tratamiento de la artritis reumatoide (ar) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fames) incluyendo metotrexato (mtx) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (tnf)-alfa.

-el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexate es inadecuado

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

#### Limitaciones importantes de uso

Orencia® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del tnf. No se recomienda administrar orencia® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoidea (ar), como la anakinra.

#### Contraindicaciones:

Para el expediente 19976227

Orencia® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a orencia® o a alguno de sus componentes

#### Precauciones y advertencias:

no se recomienda el tratamiento concomitante con orencia y un antagonista del tnf (antagonistas del factor de necrosis tumoral).

Se puede producir anafilaxis o reacciones anafilactoides luego de la primera infusión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó un caso de anafilaxis fatal luego de la primera infusión de orencia. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con orencia. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración de orenciae instituir la terapia adecuada, y se debe discontinuar el uso de orencia de manera permanente.

Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con orencia a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, afecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. No debe ser administrado a pacientes con infecciones graves como sepsis, abscesos, tuberculosis e infecciones oportunistas.

Antes de iniciar el tratamiento con orencia para detectar la presencia de tuberculosis latente a través de una prueba cutánea de la tuberculina. Orencia no ha sido estudiado en pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de orencia en pacientes con tuberculosis latente. Los pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo deben ser tratados de la manera habitual antes de comenzar el tratamiento con orencia se debe evaluar a los pacientes.

Los tratamientos antirreumáticos fueron asociados con la reactivación de la hepatitis b. Por lo tanto, se deben realizar análisis de detección de hepatitis viral de acuerdo con las directrices publicadas antes de comenzar el tratamiento con orencia.

No se deben administrar vacunas vivas atenuadas concurrentemente con orencia sobre la base de su mecanismo de acción, orencia podría inactivar la eficacia de algunas vacunas. O

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dentro de los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento. Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil tengan actualizadas sus vacunas de acuerdo con las directivas de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con orenzia.

El tratamiento con orenzia en pacientes con artritis reumatoidea y epoc debe administrarse con precaución y se deberá monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la afección respiratoria.

Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células t, incluido orenzia, afecten las defensas del huésped contra las infecciones, debido a que las células t participan en las respuestas inmunitarias celulares.

Para el expediente 20041743

Contraindicaciones:

Orenzia® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a orenzia® o a alguno de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

No se recomienda el tratamiento concomitante con orenzia y un antagonista del tnfr (antagonistas del factor de necrosis tumoral).

Se puede producir anafilaxis o reacciones anafilactoides luego de la primera infusión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó un caso de anafilaxis fatal luego de la primera infusión de orenzia. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con orenzia. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración de orenzia e instituir la terapia adecuada, y se debe discontinuar el uso de orenzia de manera permanente.

Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con orenzia a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, afecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. No debe ser administrado a pacientes con infecciones graves como sepsis, abscesos, tuberculosis e infecciones oportunistas.

Antes de iniciar el tratamiento con orenzia para detectar la presencia de tuberculosis latente a través de una prueba cutánea de la tuberculina. Orenzia no ha sido estudiado en pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de orenzia en pacientes con tuberculosis latente. Los pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo deben ser tratados de la manera habitual antes de comenzar el tratamiento con orenzia se debe evaluar a los pacientes.

Los tratamientos antirreumáticos fueron asociados con la reactivación de la hepatitis b. Por lo tanto, se deben realizar análisis de detección de hepatitis viral de acuerdo con las directrices publicadas antes de comenzar el tratamiento con orenzia.

No se deben administrar vacunas vivas atenuadas concurrentemente con orenzia sobre la base de su mecanismo de acción, orenzia podría inactivar la eficacia de algunas vacunas. O dentro de los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento. Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil tengan actualizadas sus vacunas de acuerdo con las directivas de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con orenzia.

El tratamiento con orenzia en pacientes con artritis reumatoidea y epoc debe administrarse con precaución y se deberá monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la afección respiratoria.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células T, incluido Orencia, afecten las defensas del huésped contra las infecciones, debido a que las células T participan en las respuestas inmunitarias celulares.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005612 y el Auto No. 2019005613 respectivamente, emitidos mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.2.1, 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 Marzo 2019 (Rev. Julio 2019)
- Información para prescribir versión Marzo 2019 (Rev. Julio 2019)

Nuevas indicaciones:

Orencia IV 250 mg:

Artritis Reumatoidea

Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para:

-el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.

-el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado. Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Orencia en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMEs incluyendo al menos un inhibidor del TNF.

Artritis Psoriásica del Adulto (APs)

Orencia está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (FAMEs) ha sido inadecuado. Orencia puede usarse con o sin FAMEs no biológicos.

Orencia SC 125 mg/mL:

Artritis reumatoide

Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para:

-el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o mas fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.

-el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexate es inadecuado.

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





#### Artritis Psoriásica del Adulto (APs)

Orencia está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (APs) en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (FAMEs) ha sido inadecuado. Orencia puede usarse con o sin FAMEs no biológicos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.4.2.6 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509  
Radicado : 20191145368  
Fecha : 30/07/2019  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

#### Composición:

Cada vial por 4mL contiene 100mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

#### Indicaciones:

##### Nuevas indicaciones:

Keytruda® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

##### Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (nscic, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan pd-l1 con un ?50% de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nscic no escamoso, metastásico, sin aberraciones genómicas tumorales de egfr o alk.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nscic escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con nscic avanzado, cuyos tumores expresan pd-l1 con un ?1% ppt, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

##### Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

#### Contraindicaciones:

##### Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

##### Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

##### Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

##### Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

##### Nefritis mediada inmunológicamente

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas.

Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

#### Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

#### Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o descontinuar permanentemente keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, descontinuar permanentemente keytruda.

#### Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico. En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda.

El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (gvhd, por sus siglas en inglés), incluyendo gvhd fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

#### Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 052019A
- Información para prescribir versión 052019A

#### Nuevas indicaciones:

##### Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

\*\*\* Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.



### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

### Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda, como agente único o en combinación con quimioterapia con platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico.

### Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

### \*\*\* Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

### Nuevas precauciones y advertencias

#### Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

#### Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

#### Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

#### Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

#### Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

#### Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben Keytruda. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia adrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de insuficiencia adrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

#### Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

#### Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

#### Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

#### Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.





Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
<b>Insuficiencia Adrenal</b>	<b>0.8</b>	<b>0.3</b>	<b>0.3</b>	<b>&lt;0.1</b>	<b>0</b>
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis†	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

\* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con Keytruda como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con Keytruda en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de Keytruda en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

**Colitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Keytruda 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

\* De estos eventos adversos  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4] ) (KEYNOTE-002)

	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

\*De estos eventos adversos  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado



Entre los 1019 pacientes con melanoma resecaado inscritos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren en pacientes con melanoma no resecaable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	Keytruda 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimoterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia ( 21%).



Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los pacientes que recibieron Keytruda con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	Keytruda + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

#### Otros tipos de Cáncer Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

#### Terapia de Combinación

En pacientes con HNSCC que recibieron Keytruda más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia  $\geq 2\%$ ) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

#### Carcinoma de células renales

##### Terapia de combinación con axitinib

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron Keytruda y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodiseestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron Keytruda en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT  $\geq 3$  veces ULN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El sesenta y uno por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con Keytruda (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el ULN, y de los pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el ULN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

#### Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de Keytruda. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

#### Nuevas interacciones:

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con Keytruda. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con Keytruda debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de Keytruda. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar Keytruda para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente. Los corticosteroides también pueden ser usados como premedicación, cuando Keytruda se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.4.2.7 BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL

Expediente : 20112074  
Radicado : 20191146653  
Fecha : 31/07/2019  
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

#### Composición:

Cada vial reconstituido (3,08mL) contiene Blinatumomab 38,5 mcg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

#### Indicaciones:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (IIa) de precursores de células b, cromosoma philadelphia negativo, en recaída o refractaria.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad. Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto. Precauciones y advertencias: eventos neurológicos: se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben blincyto. Los eventos neurológicos de grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la coordinación y el equilibrio. La mediana de tiempo hasta el inicio de un evento neurológico fue 9 días y la mayoría de los eventos se resolvieron y con poca frecuencia conllevaron a la interrupción del tratamiento con blincyto. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal. Existe experiencia limitada con blincyto en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (lla) activa en el sistema nervioso central (snc) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del snc clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Los pacientes que reciben blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o definitiva de blincyto. Infecciones: los pacientes con lla están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteriemia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales. Los pacientes con estado funcional según la escala del eastern cooperative oncology group (ecog) mayor o igual a 2, experimentaron una mayor incidencia de infecciones serias comparado con los pacientes con estado funcional ecog < 2. Existe experiencia limitada con blincyto en pacientes con infección activa no controlada. Evaluar a los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y tratarlos apropiadamente. El manejo de infecciones puede requerir interrupción temporal o definitiva de blincyto. Blincyto debe prepararse por personal capacitado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter. Síndrome de liberación de citoquinas: el síndrome de liberación de citoquinas (slc), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo blincyto. Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con slc incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náuseas; estos eventos conllevaron a la interrupción de blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (cid), el síndrome de fuga capilar (sfc) y la linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrófaga (lh/sam) se han reportado en el contexto de slc. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos. Para mitigar el riesgo de slc es importante iniciar la administración de blincyto (ciclo 1, días 1 a 7) a la dosis de inicio recomendada. El manejo de eventos de slc puede requerir la interrupción temporal o permanente de blincyto. Reacciones a la infusión: las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (slc). Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o definitiva de blincyto. Síndrome de lisis tumoral: el síndrome de lisis tumoral (slt), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo blincyto. Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del slt durante el tratamiento con blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del slt. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o definitiva de blincyto. Neutropenia y neutropenia febril: la neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado a, el recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con blincyto y tratarse apropiadamente. Errores de medicación: se han observado errores de medicación con el tratamiento de blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo dosis insuficientes y excesivas). Elevación de las enzimas hepáticas: el tratamiento con blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con blincyto y no requirieron interrupción temporal o definitiva de blincyto. Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (alt), aspartato aminotransferasa (ast), la gamma glutamil

Acta No. 15 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



transferasa (ggt), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con blincyto. pancreatitis: se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo blincyto en los ensayos clínicos y en el marco postcomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido en algunos casos a la pancreatitis. se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o definitiva de blincyto. leucoencefalopatía: se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (irm) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto Dupixent – Dupilumab CCDS V5 LRC 15 Febrero 2018. Revisión Marzo 2019.
- Información para prescribir Dupixent – Dupilumab CCDS V5 LRC 15 Febrero 2018. Revisión Marzo 2019.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en recaída o refractaria.

Blincyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con enfermedad mínima residual (EMR) positiva.

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis y Administración

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver la Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

<b>Ciclo</b>	<b>El Peso del Paciente es Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)</b>	<b>El Peso del Paciente es Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)</b>
<u>Ciclo 1 de Inducción</u>		
Días 1 al 7	9 mcg/día	5 mcg/m <sup>2</sup> /día (no exceder 9 mcg/día)
Días 8 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m <sup>2</sup> /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclo 2 de Inducción</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m <sup>2</sup> /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 3 al 5 de Consolidación</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m <sup>2</sup> /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 6 al 9 de Terapia de Mantenimiento</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m <sup>2</sup> /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

## Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pediátricos	Premedicar con dexametasona 10 mg/m <sup>2</sup> (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m <sup>2</sup> oral o intravenosa dentro de los 30 minutos del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1).

**Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral**

Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos ≥ 50% de blastos leucémicos en médula ósea o > 15.000/microlitro de blastos leucémicos en sangre periférica.

**Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva**

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas de infusión Blincyto se deben mezclar para infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas.

**Dosis**

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua, administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.

Ver la Tabla 2 para la dosis diaria recomendada.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para LLA de Precursores de células B con EMR positiva

Peso del Paciente	Ciclo(s) de Tratamiento	
	Días 1-28	Días 29-42
45 kg o más (dosis fija)	28 mcg/day	Intervalo libre de tratamiento de 14 días

**Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales**

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej. dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

#### Ajustes de Dosis

Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad	Grado*	Pacientes Que Pesan 45 kg o Más	Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m <sup>2</sup> /día. Escale a 15 mcg/m <sup>2</sup> /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Eventos Neurológicos	Convulsiones	Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	
	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m <sup>2</sup> /día. Escalar a 15 mcg/m <sup>2</sup> /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m <sup>2</sup> /día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3 (Excluyendo Infecciones)	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m <sup>2</sup> /día. Escale a 15 mcg/m <sup>2</sup> /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Considere suspender Blincyto permanentemente.	

\* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

### Consideraciones Especiales de Preparación

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis)

#### Cambio de la bolsa IV

La bolsa IV debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la administración, reconstitución, y preparación de Blincyto:

- Ver la sección 4.2.7 para la infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

#### Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

- Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

#### Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa IV antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas IV y a los tubos IV.
- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar algunas de las dosis prescritas.

#### Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).
- Utilice tubos IV de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

#### 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas de Infusión de Blincyto

##### Administración

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica, y debe tener una alarma.
- Las bolsas de infusión de Blincyto preparadas se deben infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) que se utilizará para purgar el tubo IV y para asegurar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de Blincyto de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
  - Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, ó

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas
- Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas
- Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas
- La solución de Blincyto se debe administrar utilizando tubos IV que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
- Nota Importante: No lave la línea de infusión de Blincyto o el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, Blincyto se debe infundir a través de un lumen exclusivo.
- Al final de la infusión, cualquier solución de Blincyto que no se utilizó en la bolsa IV y los tubos IV deben ser desechados conforme con los requisitos locales.

#### Reconstitución de Blincyto

1. Agregue 3 mL de Agua Estéril para Inyección libre de conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa en el polvo liofilizado (lo que resulta en una concentración final de Blincyto de 12,5 mcg/mL).
  - No reconstituya Blincyto con la Solución Estabilizante IV.
2. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma. No agitar.
3. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

#### Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24, 48, 72 o 96 Horas

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 2 a 4 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 3 para pacientes que pesan 45 kg o más.
  - Tablas 4 y 5 para pacientes que pesan menos de 45 kg.
1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa IV.
  2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.
  3. Transfiera asépticamente Blincyto reconstituido en la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.
    - Consulte las Tablas 2 a 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido.
  4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo IV a la bolsa IV con un filtro estéril en línea de 0,2 micras.
    - Asegúrese de que el tubo IV es compatible con la bomba de infusión.
  5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria. Purgue el tubo IV solo con la solución preparada para infusión. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.
  6. Almacene entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV

<b>Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)</b>		270 mL	
<b>Solución Estabilizante IV</b>		5,5 mL	
<hr/>			
<b>Dosis</b>	<b>Duración de la Infusión</b>	<b>Tasa de Infusión</b>	<b>Blincyto Reconstituido</b>
9 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	0,83 mL
	48 horas	5 mL/hora	1,7 mL
	72 horas	3,3 mL/hora	2,5 mL
	96 horas	2,5 mL/hora	3,3 mL <sup>a</sup>
28 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	2,6 mL
	48 horas	5 mL/hora	5,2 mL <sup>a</sup>
	72 horas	3,3 mL/hora	8,0 mL <sup>b</sup>
	96 horas	2,5 mL/hora	10,7 mL <sup>c</sup>

- a. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 9 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora y dosis de 28 mcg/día durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora.
- b. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora.
- c. Se requieren 4 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV para la Dosis de 5 mcg/m<sup>2</sup>/día

<b>Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)</b>				270 mL
<b>Solución Estabilizante IV</b>				5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m <sup>2</sup> )	Blinicyto Reconstituido
5 mcg/m <sup>2</sup> /día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	0,70 mL
			1,40 a 1,49	0,66 mL
			1,30 a 1,39	0,61 mL
			1,20 a 1,29	0,56 mL
			1,10 a 1,19	0,52 mL
			1,00 a 1,09	0,47 mL
			0,90 a 0,99	0,43 mL
			0,80 a 0,89	0,38 mL
			0,70 a 0,79	0,33 mL
			0,60 a 0,69	0,29 mL
			0,50 a 0,59	0,24 mL
			0,40 a 0,49	0,20 mL
5 mcg/m <sup>2</sup> /día	48 horas	5 mL/hora	1,50 a 1,59	1,4 mL
			1,40 a 1,49	1,3 mL
			1,30 a 1,39	1,2 mL
			1,20 a 1,29	1,1 mL
			1,10 a 1,19	1,0 mL
			1,00 a 1,09	0,94 mL
			0,90 a 0,99	0,85 mL
			0,80 a 0,89	0,76 mL
			0,70 a 0,79	0,67 mL
			0,60 a 0,69	0,57 mL
			0,50 a 0,59	0,48 mL
			0,40 a 0,49	0,39 mL
5 mcg/m <sup>2</sup> /día	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL
			1,40 a 1,49	2,0 mL
			1,30 a 1,39	1,8 mL
			1,20 a 1,29	1,7 mL
			1,10 a 1,19	1,6 mL
			1,00 a 1,09	1,4 mL
			0,90 a 0,99	1,3 mL
			0,80 a 0,89	1,1 mL
			0,70 a 0,79	1,0 mL
			0,60 a 0,69	0,86 mL
			0,50 a 0,59	0,72 mL
			0,40 a 0,49	0,59 mL
5 mcg/m <sup>2</sup> /día	96 horas	2,5 mL/hora	1,50 a 1,59	2,8 mL
			1,40 a 1,49	2,6 mL
			1,30 a 1,39	2,4 mL
			1,20 a 1,29	2,3 mL
			1,10 a 1,19	2,1 mL

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





5 mcg/m <sup>2</sup> /día	1,00 a 1,09	1,9 mL
	0,90 a 0,99	1,7 mL
	0,80 a 0,89	1,5 mL
	0,70 a 0,79	1,3 mL
	0,60 a 0,69	1,2 mL
	0,50 a 0,59	0,97 mL
	0,40 a 0,49	0,78 mL

Tabla 5. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes a Agregar en la Bolsa IV para la Dosis de 15 mcg/m<sup>2</sup>/día

<b>Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)</b>				270 mL
<b>Solución Estabilizante IV</b>				5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m <sup>2</sup> )	Blincyto Reconstituido
15 mcg/m <sup>2</sup> /día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL
			1,40 a 1,49	2,0 mL
			1,30 a 1,39	1,8 mL
			1,20 a 1,29	1,7 mL
			1,10 a 1,19	1,6 mL
			1,00 a 1,09	1,4 mL
			0,90 a 0,99	1,3 mL
			0,80 a 0,89	1,1 mL
			0,70 a 0,79	1,0 mL
			0,60 a 0,69	0,86 mL
			0,50 a 0,59	0,72 mL
0,40 a 0,49	0,59 mL			
15 mcg/m <sup>2</sup> /día	48 horas	5 mL/hora	1,50 a 1,59	4,2 mL <sup>a</sup>
			1,40 a 1,49	3,9 mL <sup>a</sup>
			1,30 a 1,39	3,7 mL <sup>a</sup>
			1,20 a 1,29	3,4 mL <sup>a</sup>
			1,10 a 1,19	3,1 mL <sup>a</sup>
			1,00 a 1,09	2,8 mL
			0,90 a 0,99	2,6 mL
			0,80 a 0,89	2,3 mL
			0,70 a 0,79	2,0 mL
			0,60 a 0,69	1,7 mL
			0,50 a 0,59	1,4 mL
0,40 a 0,49	1,2 mL			
15 mcg/m <sup>2</sup> /día	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	6,3 mL <sup>b</sup>
			1,40 a 1,49	5,9 mL <sup>b</sup>
			1,30 a 1,39	5,5 mL <sup>c</sup>
			1,20 a 1,29	5,1 mL <sup>c</sup>
			1,10 a 1,19	4,7 mL <sup>c</sup>
			1,00 a 1,09	4,2 mL <sup>c</sup>
			0,90 a 0,99	3,8 mL <sup>c</sup>
			0,80 a 0,89	3,4 mL <sup>c</sup>
			0,70 a 0,79	3,0 mL <sup>c</sup>
			0,60 a 0,69	2,6 mL
			0,50 a 0,59	2,2 mL

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



15 mcg/m <sup>2</sup> /día	96 horas	2,5 mL/hora	0,40 a 0,49	1,8 mL
			1,50 a 1,59	8,4 mL <sup>d</sup>
			1,40 a 1,49	7,9 mL <sup>d</sup>
			1,30 a 1,39	7,3 mL <sup>d</sup>
			1,20 a 1,29	6,8 mL <sup>d</sup>
			1,10 a 1,19	6,2 mL <sup>d</sup>
			1,00 a 1,09	5,7 mL <sup>d</sup>
			0,90 a 0,99	5,1 mL <sup>e</sup>
			0,80 a 0,89	4,6 mL <sup>e</sup>
			0,70 a 0,79	4,0 mL <sup>e</sup>
			0,60 a 0,69	3,4 mL <sup>e</sup>
			0,50 a 0,59	2,9 mL <sup>e</sup>
			0,40 a 0,49	2,3 mL

- a. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m<sup>2</sup>/día infundida durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,09 m<sup>2</sup>.
- b. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m<sup>2</sup>/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,39 m<sup>2</sup>.
- c. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m<sup>2</sup>/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,70 m<sup>2</sup> a 1,39 m<sup>2</sup>.
- d. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m<sup>2</sup>/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 0,99 m<sup>2</sup>.
- e. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m<sup>2</sup>/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,50 m<sup>2</sup> a 0,99 m<sup>2</sup>.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos Clínicos

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Pivotales****Leucemia Linfoblástica Aguda de Precusores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos**

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precusores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1).

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ( $\geq 10\%$ ), Frecuente ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), no frecuente ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ), raro ( $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ), muy raro ( $< 0,01\%$ )].

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
<b>Trastornos del sistema linfático y de la sangre</b>									
Anemia <sup>1</sup>	Muy Frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia febril	Muy Frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia <sup>2</sup>	Muy Frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia <sup>3</sup>	Muy Frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia <sup>4</sup>	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis <sup>5</sup>	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia <sup>6</sup>	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematofágica	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos cardíacos</b>									
Taquicardia <sup>7</sup>	Muy Frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>									
Pirexia <sup>8</sup>	Muy Frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema <sup>9</sup>	Muy Frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico <sup>10</sup>	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos hepatobiliares</b>									
Hiperbilirrubinemia <sup>11</sup>	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy Frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Infecciones e infestaciones</b>									
Infecciones - patógenos no especificados	Muy	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
	Frecuente								
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
	Frecuente								
Trastornos infecciosos virales	Muy	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
	Frecuente								
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
	Frecuente								
<b>Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos</b>									
Reacciones relacionadas con la infusión <sup>12</sup>	Muy	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
	Frecuente								
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Investigaciones</b>									
Aumento de enzimas hepáticas <sup>13</sup>	Muy	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
	Frecuente								
Disminución de inmunoglobinas <sup>14</sup>	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>									
Dolor de espalda	Muy	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
	Frecuente								
Dolor óseo	Muy	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Frecuente								
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>									
Cefalea	Muy	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
	Frecuente								
Tembor	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>									
Insomnio	Muy	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Frecuente								
Estado de confusión	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>									
Tos	Muy	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Frecuente								
Disnea <sup>15</sup>	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>									
Erupción <sup>16</sup>	Muy	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Frecuente								
<b>Trastornos vasculares</b>									
Hipotensión <sup>17</sup>	Muy	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
	Frecuente								
Hipertensión <sup>18</sup>	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- \* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.
1. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
  2. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
  3. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
  4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
  5. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
  6. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
  7. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
  8. Pírexia incluye aumento de la temperatura corporal y pírexia.
  9. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
  10. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
  11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
  12. Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura  $\leq 2$  días: pírexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
  13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
  14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
  15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.
  16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
  17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
  18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2).

#### LLA de Precusores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos

El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precusores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4) y LLA con EMR positiva (Estudio 5) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1).

#### Leucemia Linfoblástica Aguda de Precusores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica comparados con la población adulta ( $\geq 10\%$  de diferencia) (Estudio 1) fueron:



Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>		
Anemia <sup>1</sup>	Muy Frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia <sup>2</sup>	Muy Frecuente	24 (34,3)
Leucopenia <sup>3</sup>	Muy Frecuente	17 (24,3)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Pirexia <sup>4</sup>	Muy Frecuente	56 (80)
<b>Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales</b>		
Reacciones asociadas a la infusión <sup>5</sup>	Muy Frecuente	34 (48,6)
<b>Investigaciones</b>		
Incremento del peso	Muy Frecuente	12 (17,1)
<b>Desórdenes vasculares</b>		
Hipertensión <sup>6</sup>	Muy Frecuente	18 (25,7)

\* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

<sup>1</sup> Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.

<sup>2</sup> Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia.

<sup>3</sup> Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.

<sup>4</sup> Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.

<sup>5</sup> Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta  $\leq 2$  días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

<sup>6</sup> Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

#### Experiencia Posterior a la Comercialización

La frecuencia se expresa en categoría *CIOMS* [p. ej., Muy Frecuente ( $\geq 10\%$ ), Frecuente ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), no frecuente ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ), raro ( $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ), muy raro ( $< 0,01\%$ )].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.

\* Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9).

\*\* Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

#### Inmunogenicidad

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblinatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos antiblinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblinatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante *in vitro*. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.4.2.8 TRULICITY® 1,5 mg / 0,5 mL  
TRULICITY® 0,75 mg / 0.5 mL**

Expediente : 20079057 / 20091274  
Radicado : 20191152555 / 20191152572  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Composición:

Cada 0,5mL contiene 1,5mg de Dulaglutida  
Cada 0,5mL contiene 0,75mg de Dulaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, para mejorar el control de la glicemia así:

Monoterapia:

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina es considerado inapropiado debido a intolerancia o a contraindicaciones.

En combinación:

En combinación con otros medicamentos que disminuyen la glicemia, incluyendo insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Contraindicaciones:**

Contraindicaciones: en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

En pacientes con hipersensibilidad conocida a dulaglutida o a alguno de los componentes del producto.

**Precauciones y advertencias:**

**Riesgo de tumores de células c de la tiroides:**

Dulaglutida causó un aumento de la incidencia de tumores de las células c tiroideas (adenomas / carcinomas), dependientes de la dosis y la duración del tratamiento, en ambos sexos de ratas, a = 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos (mrhd) con base al área bajo la curva concentración-tiempo (auc). Hubo incrementos numéricos en carcinomas de las células c en ratas, a 58 veces la dosis máxima humana recomendada, basada en el auc y se consideraron relacionadas con el tratamiento a pesar de la ausencia de significación estadística. Dulaglutida no produjo tumores de células c tiroideas en un modelo de ratón transgénico *rash2* de carcinogenicidad. Otros péptidos agonistas de los receptores similares al glucagón (glp 1) han inducido adenomas y carcinomas de células c en ratas y ratones machos y hembras a exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si *trulicity* causará tumores de células c de la tiroides, incluyendo cáncer medular tiroideo, en los seres humanos, debido a que no se pudo determinar por estudios clínicos o no clínicos la relevancia humana de tumores de células c tiroideos de roedores inducidos por dulaglutida. Un caso de cáncer medular tiroideo se informó en un paciente tratado con *trulicity*.

Este paciente tenía niveles pretratamiento de calcitonina de aproximadamente 8 veces el límite superior de lo normal, lo que sugiere enfermedad preexistente. Este paciente posteriormente dio positivo para una conocida mutación proto-oncogén *ret* (reorganizado durante la transfección). La calcitonina sérica es un marcador biológico del cáncer medular tiroideo. Los pacientes con cáncer medular tiroideo generalmente tienen valores de calcitonina > 50 ng/l. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en una imagen del cuello deben ser referidos a un endocrinólogo para una evaluación adicional.

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el uso de la ecografía de la tiroides es de valor incierto para la detección temprana del cáncer medular tiroideo en pacientes tratados con *trulicity*. Tal monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica de mtc y a una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Si la calcitonina sérica se midió y se encontró aumentada, el paciente debe ser derivado a un endocrinólogo para una evaluación adicional.

**Pancreatitis:**

*Trulicity* no ha sido evaluada en pacientes con una historia previa de pancreatitis y debe usarse con precaución en estos pacientes. En estudios clínicos fase 2 y fase 3 con dulaglutida, hubo 5 casos de pancreatitis en los 4.006 pacientes tratados con dulaglutida y 4 casos en los 2.120 pacientes tratados con el comparador. Dos de los 5 casos con dulaglutida fueron reportados como pancreatitis aguda, y 2 casos de los 5 casos con dulaglutida fueron reportados como pancreatitis crónica. Uno de los 5 casos con dulaglutida fue clasificado como tipo desconocido de pancreatitis. Algunos pacientes tratados con dulaglutida, tenían factores de riesgo de pancreatitis, incluyendo colelitiasis. No existen datos concluyentes que establecen un riesgo de pancreatitis con el tratamiento *trulicity*. Después de la iniciación de *trulicity*, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar signos y síntomas de pancreatitis, incluyendo dolor abdominal intenso persistente. Si se sospecha de pancreatitis, *trulicity* y otros medicamentos sospechosos deben interrumpirse inmediatamente, se deben realizar pruebas de confirmación, y se debe iniciar el manejo apropiado. *Trulicity* no debe reiniciarse si se confirma pancreatitis. Elevaciones de las enzimas pancreáticas por sí solas,

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, no son predictivos de pancreatitis aguda.

Uso con medicamentos conocidos por causar hipoglucemia:

Los pacientes que reciben trulicity en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea) o insulina, pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser disminuido con una reducción en la dosis del secretagogo o de la insulina.

Enfermedad gastrointestinal grave:

El uso de agonistas de los receptores del gip 1 puede estar asociado con reacciones adversas gastrointestinales. Trulicity no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia severa, y por lo tanto no se recomienda en estos pacientes.

Resultados macrovasculares:

no se han realizado estudios clínicos que establezcan pruebas concluyentes de la reducción del riesgo macrovascular con trulicity o cualquier otro medicamento antidiabético.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDS26MAR19 Proposed TC v 3.0 (29Jul19)
- Manuales de usuario versión CDL30MAR2019 Proposed TC v 1.0 (13Jul19) y CDL 30MAR2019 Proposed TC v1.0 (13Jul19).

Nuevas indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

Trulicity® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Trulicity® está indicado para la reducción del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)

- en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tengan múltiples factores de riesgo cardiovasculares sin enfermedad cardiovascular establecida
- en adultos con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida

Nueva dosificación / grupo etario

Posología Y Modo De Administración

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana.

Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial.

Cuando Trulicity® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando Trulicity® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de Trulicity® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con Trulicity® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) es muy limitada, por ello Trulicity® no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias Y Precauciones Especiales De Uso

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si Trulicity® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con Trulicity®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista

Acta No. 15 de 2019 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

Trulicity® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de Trulicity® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con Trulicity®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo.

Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

#### Deshidratación

En pacientes tratados con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

#### Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

#### Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

#### Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es limitada.

#### Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos de registro inicial de fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y seguidos durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes: ≥ 1/10; frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10; poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a < 1/100; raras: ≥ 1/10.000 a < 1/1.000; muy raras: < 1/10.000 y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase II y fase III.

Tabla 10: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina, glimepirida, metformina o metformina más glimepirida)	Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)	Deshidratación		

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal <sup>†</sup>	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda	Obstrucción intestinal no mecánica
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis, colecistitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angioedema*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección		
Exploraciones complementarias		Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)			

\* Procedentes de notificaciones poscomercialización.

\* Hipoglucemia sintomática documentada con niveles de glucosa en sangre  $\leq$  a 3,9 mmol/L

† Solo con dulaglutida 1,5 mg. Con dulaglutida 0,75 mg, las reacciones adversas que se presentan son las que cumplen con la frecuencia del siguiente grupo de menor incidencia.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año. Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

##### Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras



semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

#### Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

#### Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21%. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

#### Aumento de la frecuencia cardiaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de  $\geq 15$  lpm desde valores basales.

#### Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

#### Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

#### Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso pos comercialización de dulaglutida.

#### Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

#### Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1%

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4-6 semanas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.4.2.9 KIDROLASE®

Expediente : 61142  
Radicado : 20191011800 / 20191144557  
Fecha : 29/07/2019  
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

#### Composición:

Cada frasco vial contiene 10000IU de L-Asparaginasa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

#### Indicaciones:

Leucemia Aguda Linfoblástica Y Mieloblastica, Meningitis Leucémicas Linfoma No Hodgkin

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la asparaginasa o a uno de sus ingredientes, insuficiencia hepática y pancreática, mujeres en embarazo o en periodo de lactancia, fenitoina en caso de tratamiento de profilaxis, vacuna contra la fiebre amarilla, diabéticos insulino dependientes, edema de quinque, depresión de la medula osea

#### Precauciones y advertencias:

Diabetes insulina-dependiente, este tratamiento puede exacerbar la diabetes.

- debe instituirse profilaxis con corticoides 24 a 48 horas antes de iniciar el tratamiento de reinducción para prevenir la aparición de reacciones alérgicas.
- los parámetros de coagulación (por lo menos aptt, tiempo de coagulación rptt, y niveles de fibrinógeno y antitrombina 111) deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento y antes de cada inyección de kidrolase®. Se debe indicar terapia de reemplazo si los niveles de fibrinógeno caen por debajo de 1g/l o si la at 111 es inferior al 60%.

Si los niveles de fibrinógeno y at 111 no pudieran recuperarse, interrumpir temporalmente el tratamiento y sólo reinstituirlo una vez que los datos de laboratorio hayan retornado a los valores normales.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





- la función hepática y el recuento sanguíneo deben controlarse regularmente durante todo el tratamiento.
- los niveles de glucosa y amilasa deben evaluarse a lo largo del tratamiento. Si hubiera aumento del nivel sérico de amilasa, suspender el tratamiento.
- la citolisis causa hiperuricemia, que debe ser controlada y -si fuera posible- prevenida

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005789 emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.4.1.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Inserto versión 2 allegado mediante radicado 20191144557

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.5.1. DUPIXENT 300 MG

Expediente : 20152069  
Radicado : 20191108424 / 20191136710  
Fecha : 18/07/2019  
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 2mL contiene 300mg de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Dupixent® (dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o esten contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica

Contraindicaciones:

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de dupixent.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de dupixent®.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Conjuntivitis

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

### Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre dupixent® y estas condiciones.

### Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

### Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

### Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con dupixent hasta que se resuelva la infección.

### Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Monografía Dupixent inyectable 300mg/2mL CCDS V.6.0 LRC 27-Aug-2019. Fecha de revisión: Abril 2019
- Información para prescribir Versión Monografía Dupixent inyectable 300mg/2mL CCDS V.6.0 LRC 27-Aug-2019. Fecha de revisión: Abril 2019

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología Y Administración

General

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes

La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

<b>Peso corporal del paciente</b>	<b>Dosis inicial</b>	<b>Dosis subsiguientes (cada 2 semanas)</b>
Menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.
- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidos de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma comórbida dependientes de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a grave para la cual Dupixent® está indicado.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Dosis omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

#### Poblaciones Especiales

##### Pacientes pediátricos

##### Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica

##### Asma

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con asma.

##### Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

##### Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

##### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave (consulte la sección 13.5).

##### Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes de 12 años y mayores con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg.)

#### Administración

Para la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones y advertencias:

#### Advertencias

##### Hipersensibilidad

Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe interrumpir la administración de Dupixent® inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento correspondiente. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent® en el programa clínico de desarrollo para el asma.

##### Conjuntivitis

Se produjo conjuntivitis con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperó o estaban en recuperación durante el periodo de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. Los pacientes deben comunicar la nueva aparición o el empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

##### Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para el asma grave pueden presentar en ocasiones, junto con la eosinofilia sistémica, características clínicas de vasculitis o neumonía eosinofílica congruentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis, afecciones que a menudo se tratan con una terapia con corticosteroides sistémicos. Estos eventos generalmente, pero no siempre, se asocian con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos a la aparición de una erupción vasculítica, síntomas de empeoramiento pulmonar, complicaciones cardíacas o neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han informado casos de neumonía eosinofílica y casos de vasculitis coincidentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo en el asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas afecciones.

##### Síntomas Agudos De Asma O Deterioro De La Enfermedad

Dupixent® no debe usarse para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. Dupixent® no debe usarse para tratar los broncoespasmos agudos o el estado asmático.

##### Reducción de la Dosis de Corticosteroides

Los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados no deben interrumpirse de forma abrupta al inicio de la terapia con Dupixent®. Se deben realizar reducciones graduales en la dosis de corticosteroides, si corresponde, bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia o revelar condiciones previamente suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos.

##### Infección por Helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas, en los estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Afecciones Atópicas Concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópica y asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar antes con los médicos. Cuando interrumpa la administración de Dupixent®, considere los posibles efectos en otras enfermedades atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis Atópica  
Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de placebo, del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas) y del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana). Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 7,6 % del grupo de placebo + TCS, del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 1$  % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en  $\geq 1$  % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia <sup>a</sup>			Dupixent® + TCS <sup>b</sup>		
	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple <sup>c</sup>	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

<sup>a</sup> Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

<sup>b</sup> Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

<sup>c</sup> En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

#### Adolescentes

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

#### Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %). Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4,3 % del grupo de placebo, del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W y del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W.

La tabla 3 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente  $\geq 10$  %; frecuente  $\geq 1$  y  $\leq 10$  %; poco frecuente  $\geq 0,1$  y  $< 1$  %, rara  $\geq 0,01$  y  $< 0,1$  %; muy rara  $< 0,01$  %; se desconoce \*(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 3$  % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST

Reacción adversa	Frecuencia	DRI12544 y QUEST		
		Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>				
<b>Eritema en el lugar de la inyección</b>	Muy frecuentes	<b>97 (12,5 %)</b>	<b>132 (16,8 %)</b>	<b>47 (5,9 %)</b>
<b>Edema en el lugar de la inyección</b>	Frecuentes	<b>27 (3,5 %)</b>	<b>48 (6,1 %)</b>	<b>8 (1,0 %)</b>
<b>Prurito en el lugar de la inyección</b>	Frecuentes	<b>31 (4,0 %)</b>	<b>43 (5,5 %)</b>	<b>9 (1,1%)</b>

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent en el programa de desarrollo del asma.

Eosinófilos





Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio,

La incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento ( $\geq 500$  células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento ( $\geq 5.000$  células/mcL) en  $< 2$  % de los pacientes tratados con Dupixent® y  $< 0,5$  % en pacientes tratados con placebo.

#### Infecciones generales

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

#### Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 6 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg C2S durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 5 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,4 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg Q2W y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W presentó respuestas de ADA de títulos más altos asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero ( $< 0,1$  %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes en el ensayo depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Nuevas interacciones:

Vacunas Vivas

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos.

No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.

#### Vacunas Inactivadas

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

#### Interacciones con Sustratos para CYP450

En un estudio clínico de pacientes con DA (Dermatitis Atópica), se evaluaron los efectos de dupilumab en la PK de los sustratos de CYP. Los datos recopilados a partir de este estudio no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de dupilumab sobre la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

#### Uso con otros Medicamentos para el Tratamiento del Asma

No se espera un efecto de dupilumab sobre la PK de los medicamentos coadministrados. Basándose en el análisis de la población, los medicamentos coadministrados con frecuencia no tuvieron ningún efecto en la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma de moderada a grave.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.**

#### 3.5.2. DYSPOORT®

Expediente : 19913029  
Radicado : 20191136924  
Fecha : 19/07/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

#### Composición:

Cada vial contiene 500U de Complejo de Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum - Hemaglutinina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

#### Indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- extremidades superiores en adultos
- extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (tbi)
- deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- tortícolis espasmódica
- blefaroespasma
- espasmo hemifacial
- hiperhidrosis axilar
- hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o

líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente

El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no está relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

Contraindicaciones:

Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de dysport. Precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los pacientes experimentaron una disminución en los grupos de dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica a o b. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo a. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con dysport es desconocido y debe ser evitado.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCSlv14/Feb2019
- Información para prescribir Versión CCSlv14/Feb2019

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Capacitación: Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y/o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

#### Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

Músculo	Dosis recomendada de Dysport (U)	Número de sitios de inyección por musculo
<b>Musculo objetivo primario</b>		
Músculo sóleo	300 - 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Cabeza medial	100 – 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 – 450 U	1 - 3
<b>Músculos distales</b>		
Tibial posterior	100 – 250 U	1 – 3
Flexor digitorum largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis brevis	50 – 100 U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad de Dysport en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores ( $\geq 65$  años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

#### Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

#### Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
<b>Dosis total</b>	Hasta 15 U/Kg/pierna	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se re trataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

#### Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

#### Tortícolis espasmódica

##### Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el musculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

#### Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

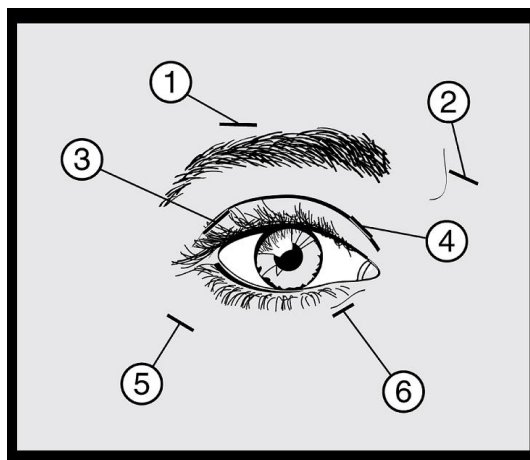
Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

#### Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

##### Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmó y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente, por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasmio unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasmio unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasmio y espasmo hemifacial en niños.

#### Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasmio y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

#### Hiperhidrosis Axilar

##### Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

#### Forma de administración

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport. Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Hiperhidrosis palmar

#### Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

#### Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

### Líneas glaberales moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

#### Posología

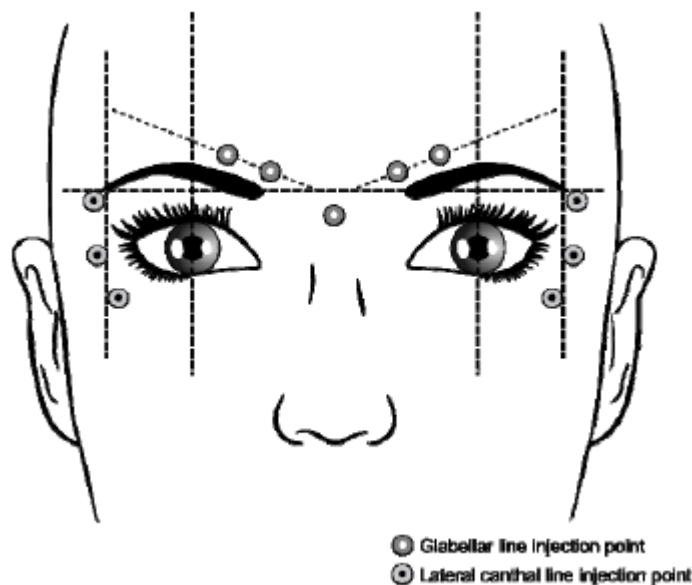
El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glaberales y líneas cantales laterales son descritos abajo:



### Líneas Glaberales:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceral cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercillii). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

#### Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

#### Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente

#### Modificación de precauciones y advertencias

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los pacientes experimentaron una disminución en los grupos de Dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport es desconocido y debe ser evitado.

Uso pediátrico

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport solo debe usarse en niños de 2 años de edad o mayores. Los informes posteriores a la comercialización de una posible diseminación a distancia de la toxina se han notificado muy raramente en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue superior a la recomendada.

Ha habido raros informes espontáneos de muerte a veces asociados con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con toxina botulínica, incluso después de un uso no indicado en la etiqueta (por ejemplo, en el área del cuello). Se debe tener sumo cuidado al tratar a pacientes pediátricos que tienen debilidad neurológica significativa, disfagia o antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar. El tratamiento en pacientes con mal estado de salud subyacente debe administrarse solo si se considera que el beneficio potencial para el paciente individual supera los riesgos

Nuevas reacciones adversas

General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10; Frecuentes > 1/100, <1/10; Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10 000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmos, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema)
--	--	--

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Disfagia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en la extremidad

\* La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Disfagia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (e.j. dolor, eritema, moretones, etc), alteración de la marcha, fatiga.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Tortícolis espasmódica

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Disfonía, disnea
	Raro	Aspiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Disfagia, boca seca
	Poco frecuente	Nausea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Debilidad muscular
	Frecuente	Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez musculoesquelética
	Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmó y espasmo hemifacial

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Paresis facial
	Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares	Muy frecuente	Ptosis
	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido	Frecuente	Edema de párpados

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





subcutáneo	Raro	Entropión
------------	------	-----------

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizandando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

Clasificación órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresia facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia de la frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía,
	Raros	Trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, rash
	Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad

Líneas cantales laterales moderadas a severas

Clasificación órganos del	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
---------------------------	------------	---------------------------------

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sistema		
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
	Poco frecuente	Ojo seco
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

#### Reporte de sospecha de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com) o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

#### 3.5.3. HUMALOG ® 100 UI/MI

Expediente : 224030  
 Radicado : 20191145659  
 Fecha : 30/07/2019  
 Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

#### Composición:

Cada mL contiene 100U de Insulina Lispro (origen ADN recombinante producido por E. Coli)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones:

Insulina lispro está indicada para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa, también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus, insulina de acción corta y puede ser utilizada en combinación con una insulina humana de acción prolongada. Está indicado para su administración antes de las comidas.

#### Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Episodios de hipoglucemia, pacientes con hipersensibilidad a la insulina lispro o cualquiera de los excipientes que se encuentran en la formulación.

#### Advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, debe tomarse bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular, nph, lenta, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de dna recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis. Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

El preparado de acción más corta de humalog, debe introducirse primero dentro de la jeringa para evitar la contaminación del vial por la insulina de acción retardada. La mezcla por adelantado de las insulinas o inmediatamente antes de la inyección dependerá de las indicaciones del médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consecutiva.

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se pueden citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o los medicamentos, como p. Ej. Los betabloqueantes.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana han comunicado que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente letales. Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de deterioro renal.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en pacientes con deterioro hepático producido tanto por reducción de la capacidad de gluconeogénesis como por reducción de la degradación de insulina. Sin embargo, en pacientes con deterioro hepático crónico, un aumento de la resistencia insulínica puede dar lugar a un incremento de los requerimientos insulínicos.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

Usese con precaución en pacientes pediátricos y adolescentes. Humalog sólo se debe utilizar en niños en lugar de insulina soluble, cuando se considere que la acción rápida de la insulina pueda resultar beneficiosa; por ejemplo, los tiempos de inyección en relación con las comidas. Combinación de humalog con pioglitazona: cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta, si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y humalog. Si se utiliza la combinación, se deberá vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los datos sobre la exposición en un gran número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o piensan quedarse embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

Las pacientes diabéticas, durante el período de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas habilidades sean de especial importancia (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Dosificación y grupo etario:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humalog puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario humalog puede ser administrado poco después de las comidas. Los preparados de humalog deben ser administrados por inyección subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua.

La administración subcutánea debe realizarse en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte humalog por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no debe realizarse masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

Humalog actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina regular. Este rápido comienzo de actividad permite administrar la inyección de humalog (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de humalog) muy próxima a las comidas. El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona.

Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de humalog depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Se puede utilizar humalog en combinación con una insulina de acción retardada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

Uso de humalog en una bomba de perfusión de insulina: para la perfusión de insulina lispro se pueden utilizar únicamente ciertas bombas de perfusión de insulina con marcado ce. Antes de la perfusión de insulina lispro, deberían estudiarse las instrucciones de los fabricantes para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Lea y siga las instrucciones que acompañan a la bomba de perfusión. Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al equipo de perfusión. En el caso de que se produzca un episodio de hipoglucemia, debe interrumpirse la perfusión hasta que dicho episodio se solucione. Si se produjeran bajos niveles de glucosa en sangre graves o repetidos, avise al personal sanitario y valore la necesidad de reducir o interrumpir la perfusión de insulina. El mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión pueden provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del prospecto del dispositivo y, si fuese necesario, póngase en contacto con un profesional sanitario. Humalog no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CDS11MAY2017 PTCv3.0 (19JUL19)
- Información para prescribir Versión CDS11MAY2017 PTCv3.0 (19JUL19)
- Manual de usuario Versión CDS11MAY2017 PTCv3.0 (19JUL19)

Nueva dosificación / grupo etario:  
Posología Y Forma De Administración

Posología

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Humalog puede ser administrado poco antes de las comidas. Cuando sea necesario Humalog puede ser administrado poco después de las comidas.

Humalog actúa con rapidez y tiene una duración de actividad más corta (2 a 5 horas) administrado por vía subcutánea cuando se compara con insulina soluble. Este rápido comienzo de actividad permite administrar la inyección de Humalog (o, en caso de administrar por perfusión subcutánea continua, un bolo de Humalog) muy próxima a las comidas. El perfil de acción de cualquier insulina puede variar considerablemente entre diferentes personas o en diferentes momentos dentro de una misma persona. Independientemente del lugar de inyección, se mantiene el rápido comienzo de acción en comparación con la insulina humana soluble. Como sucede con todos los preparados de insulina, la duración de los efectos de Humalog depende de la dosis, lugar de inyección, perfusión sanguínea, temperatura y del ejercicio físico.

Se puede utilizar Humalog en combinación con una insulina de acción retardada o sulfonilureas orales, según criterio facultativo.

Dispositivos Humalog Kwikpen

Humalog KwikPen administra de 1 a 60 unidades en incrementos de 1 unidad en una única inyección. El número de unidades de insulina se muestra en la ventana de dosificación del dispositivo independientemente de la concentración y no se debe hacer una conversión de la dosis cuando se cambia al paciente a una nueva concentración o a un nuevo dispositivo con incrementos de dosis diferentes.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En presencia de insuficiencia renal, las necesidades de insulina se pueden reducir.

Insuficiencia hepática

Las necesidades de insulina se pueden reducir en pacientes con insuficiencia hepática debido a la reducción de la gluconeogénesis y a la reducción de la degradación de la insulina; sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática crónica, un aumento en la resistencia a la insulina puede conducir a un aumento de las necesidades de insulina.

Población pediátrica

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Humalog se puede utilizar en adolescentes y niños. Humalog no ha sido estudiado en pacientes menores de 3 años de edad.

#### Forma de administración

Los preparados de Humalog deben ser administrados por inyección subcutánea.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección se debe alternar, de tal forma que un mismo lugar de inyección no sea utilizado aproximadamente más de una vez al mes.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte Humalog por vía subcutánea para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección, no se debe realizar masaje de la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección adecuadas.

#### Uso de Humalog en una bomba de perfusión de insulina:

Para la inyección subcutánea de Humalog utilizando una bomba de perfusión continua, puede llenar el depósito de la bomba con un vial de Humalog 100 unidades/mL. Algunas bombas son compatibles con cartuchos que pueden insertarse intactos dentro de la bomba.

Para la perfusión de insulina lispro se pueden utilizar únicamente ciertas bombas de perfusión de insulina con marcado CE. Antes de la perfusión de insulina lispro, deben estudiarse las instrucciones de los fabricantes de las bombas para cerciorarse de la idoneidad de la bomba en particular. Utilice el depósito y catéter adecuados a la bomba. Cuando llene el depósito de la bomba evite dañarlo utilizando la longitud de la aguja adecuada para el sistema de llenado. El equipo de perfusión (catéter y aguja) se debe cambiar de acuerdo con las instrucciones suministradas en la información de producto que acompaña al equipo de perfusión. En el caso de que se produzca un episodio de hipoglucemia, debe interrumpirse la perfusión hasta que dicho episodio se solucione. Si se produjeran bajos niveles de glucosa en sangre graves o repetidos, valore la necesidad de reducir o interrumpir la perfusión de insulina. El mal funcionamiento de la bomba o la obstrucción del equipo de perfusión pueden provocar una subida rápida de los niveles de glucosa. Si sospecha que el flujo de insulina pudiera haberse interrumpido, siga las instrucciones del prospecto de la bomba. Humalog no se debe mezclar con ninguna otra insulina cuando se utilice con una bomba de perfusión de insulina.

#### Administración intravenosa de insulina:

Si fuera necesario, Humalog también se puede administrar por vía intravenosa, por ejemplo: para el control de los niveles de glucosa en sangre durante una cetoacidosis, enfermedades agudas o durante periodos intra y posoperatorios.

Humalog 100 unidades/mL está disponible en viales si fuera necesaria la administración de una inyección intravenosa.

La inyección intravenosa de insulina lispro debe realizarse siguiendo la práctica clínica normal para inyecciones intravenosas, por ejemplo a través de un bolo intravenoso o mediante un sistema de perfusión. Se requiere la monitorización frecuente de los niveles de glucosa en sangre.

Los sistemas de perfusión a concentraciones a partir de 0,1 unidades/mL hasta 1,0 unidades/mL de insulina lispro en cloruro de sodio 0,9% o dextrosa 5% son estables a temperatura ambiente durante 48 horas. Se recomienda que el sistema se purgue antes de comenzar la perfusión al paciente.

#### Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Formula cuali-cuantitativa.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Hipoglucemia.

### Nuevas precauciones y advertencias

#### Advertencias Y Precauciones Especiales Para Su Uso

#### Cambiar un paciente a otro tipo o marca de insulina

La decisión de cambiar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (regular/soluble, NPH/isófana, etc.), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de DNA recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis. Para insulinas de acción rápida, cualquier paciente que también esté en tratamiento con una insulina basal, debe ajustar la dosis de ambas insulinas para obtener un control glucémico adecuado a lo largo del día, especialmente de la glucemia nocturna y en ayunas.

#### Vial

Cuando se mezcla Humalog con una insulina de acción retardada, el preparado de acción más corta Humalog, debe introducirse primero dentro de la jeringa para evitar la contaminación del vial por la insulina de acción retardada. La mezcla por adelantado de las insulinas o inmediatamente antes de la inyección dependerá de las indicaciones del médico. Sin embargo, se debe seguir una rutina consecuente.

#### Hipoglucemia e hiperglucemia

Entre las circunstancias que pueden hacer que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados se pueden citar la diabetes de larga duración, el tratamiento intensivo con insulina, las enfermedades nerviosas asociadas a la diabetes o medicamentos, como p. ej. los betabloqueadores.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio de insulina animal a insulina humana han comunicado que los síntomas tempranos de alarma de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina previa. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente mortales.

#### Requerimientos de insulina y ajuste de la dosis

Los requerimientos de insulina pueden aumentar durante una enfermedad o por alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes aumentan su actividad física o modifican su dieta habitual. El ejercicio físico realizado inmediatamente después de las comidas puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Una de las consecuencias de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que la hipoglucemia, si se produce, puede ocurrir de forma más temprana después de la inyección que con insulina humana soluble.

#### Combinación de Humalog con pioglitazona

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Humalog. Si se utiliza la combinación, se deberá vigilar en los

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se deberá retirar el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

#### Prevención de errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que revisen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre inyectores (dispositivos) de Humalog Kwikpen así como con otras insulinas.

Los pacientes deben verificar visualmente las unidades seleccionadas en la ventana de dosificación. Por tanto, es necesario que los pacientes que se auto inyecten puedan leer la ventana de dosificación del dispositivo. Se debe indicar a los pacientes invidentes o con visión escasa que pidan siempre ayuda/asistencia a otra persona con buena visión y que esté entrenada en la utilización del inyector (dispositivo) de insulina.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Los datos sobre la exposición en un amplio número de embarazos no indican ningún efecto adverso de insulina lispro durante el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido.

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratada con insulina (diabetes insulino dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o piensan quedar embarazadas. Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud general, son esenciales en las pacientes embarazadas con diabetes.

##### Lactancia

Las pacientes diabéticas, durante el período de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina, de la dieta o de ambas.

##### Fertilidad

Insulina lispro no produjo anomalías en la fertilidad en estudios con animales

##### Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas habilidades sean de especial importancia (por ejemplo conducir un vehículo u operar maquinaria).

Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad reducida o nula para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





## Nuevas reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se dispone de datos específicos sobre frecuencia de hipoglucemia, dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores como por ejemplo la dieta y ejercicio del paciente.

### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas procedentes de ensayos clínicos se enumeran a continuación según el término MedDRA preferente, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y en orden decreciente de incidencia (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:  $< 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>					
Alergia localizada		X			
Alergia sistémica				X	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
Lipodistrofia			X		

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Alergia localizada

Es frecuente la aparición de alergia localizada en los pacientes. Puede aparecer enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. A veces, esta reacción puede ser debida a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

#### Alergia sistémica

La alergia sistémica, que es rara pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, respiración jadeante, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden ser potencialmente mortales.

#### Lipodistrofia

La lipodistrofia en el lugar de inyección es poco frecuente.

#### Edema



Se han comunicado casos de edema durante la terapia con insulina, especialmente si el paciente ha tenido un pobre control glucémico previo que ha mejorado con un tratamiento intensivo con insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.6.1 GENFILGRAS: PEGFILGRASTIM (6mg/0.6ml)

Expediente : 20066850  
Radicado : 20191133346  
Fecha : 15/07/2019  
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 6mg de pegfilgrastim en 0.6 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas en E. coli o a los excipientes.

Precauciones y advertencias:

La aparición de síntomas respiratorios, tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de granulocitos neutrófilos, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En estas circunstancias, deberá suspenderse la administración de Pegfilgrastim, de acuerdo con el criterio del médico, quien indicará el tratamiento adecuado.

El aumento del tamaño del bazo se ha presentado con frecuencia, pero generalmente ha sido asintomático. Los casos de ruptura del bazo han sido extraordinarios entre los donantes sanos y los pacientes, después de la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos. En algunos casos la ruptura del bazo ha tenido un desenlace fatal. Por consiguiente, el tamaño del bazo deberá ser controlado clínicamente (mediante ultrasonido). Se debe considerar la posibilidad de diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor de hombro.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Neulastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia, debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescripto. Se recomienda el control regular del recuento de plaquetas y del hematocrito

El Pegfilgrastim no se debe usar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá del esquema posológico recomendado.

En la literatura se ha informado que los recuentos elevados de leucocitos son un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deberán tomar precauciones cuando indiquen Pegfilgrastim a pacientes con anemia de células falciformes, deberán controlar los parámetros clínicos apropiados y el resultado de los análisis de laboratorio, además deberán estar atentos a la posible asociación de Pegfilgrastim con el aumento del tamaño del bazo y las crisis vaso-oclusivas. En menos del 1% de los pacientes tratados con Pegfilgrastim se han observado recuento de glóbulos blancos iguales o superiores a  $100 \times 10^9/l$ . No se ha presentado ningún informe sobre la aparición de acontecimientos adversos atribuibles directamente a este grado de leucocitosis. Esta elevación de glóbulos blancos es transitoria, normalmente ocurre entre las 24 y 48 horas posteriores a su administración y es compatible con los efectos farmacodinámicos de Pegfilgrastim.

#### Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Pegfilgrastim puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes (observados en más de 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor de huesos, dolor general y dolor en las articulaciones y músculos. Su médico le informará sobre qué puede tomar para calmar
- Náuseas y dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (observados en menos de 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección.

Poco frecuentes (observados en menos de 1 de cada 100 pero en más de 1 de cada 1.000 pacientes):

- reacciones de tipo alérgico, que incluyen enrojecimiento y rubor/sofocos, aparición de sarpullidos, e inflamación cutánea con picor.
- Reacciones alérgicas graves, que incluyen anafilaxia (debilidad, caída de la tensión arterial, dificultad para respirar, hinchazón facial).
  - Aumento del tamaño del bazo.
  - Ruptura del bazo. Algunos casos de ruptura del bazo fueron mortales. Es importante que contacte con su médico inmediatamente si nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el hombro izquierdo ya que podrían tener relación con un problema en su bazo.
  - Problemas respiratorios. Si usted tiene tos, fiebre y dificultad para respirar, consulte con su médico.
  - pueden tener lugar algunos cambios en su sangre, que serán detectables mediante análisis sanguíneos rutinarios. Puede aumentar el número de glóbulos blancos durante un corto período de tiempo. Puede disminuir el número de plaquetas lo que puede provocar la aparición de moratones.
  - se han producido casos de síndrome de Sweet (lesiones dolorosas, inflamadas, de coloración violácea en las extremidades y en algunas ocasiones en la cara y cuello, acompañadas de fiebre), pero podrían estar relacionados otros factores.
- Vasculitis cutánea (inflamación de los vasos sanguíneos cutáneos).

#### Interacciones:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a la posible sensibilidad de las células mieloides -que se dividen rápidamente- a la quimioterapia antineoplásica, Pegfilgrastim debe administrarse 24 horas después de la quimioterapia, aproximadamente. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, especialmente con soluciones de cloruro sódico.

Medicamentos como el litio puede potenciar la liberación de los neutrófilos, los pacientes que reciben litio y pegfilgrastim deben tener un seguimiento más frecuente en el recuento de neutrófilos.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factor de crecimiento se ha asociado a modificaciones positivas transitorias de las imágenes diagnósticas óseas, lo cual debe tenerse en cuenta al interpretar dichas Imágenes.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adultos (18 años): Se recomienda una dosis de 6 mg (una jeringa precargada) de Genfilgras por cada ciclo de quimioterapia, administrada en inyección subcutánea aproximadamente 24 horas después de la quimioterapia antineoplásica.

Médicos con experiencia en oncología y/o hematología deben iniciar y supervisar el tratamiento con Genfilgras

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191133346
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191133346

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.2 MAGNION 50 UI

Expediente : 20057354  
Radicado : 20191138221  
Fecha : 22/07/2019  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 50 UI de Toxina de Clostridium botulinum tipo A

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetil colina presináptica:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódico.

Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. bruxismo temporo - maxilar.

Proctología: fisura anal.

Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Otros: tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales. Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.

- Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- Pacientes con desordenes respiratorios severos.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección.

Precauciones y advertencias:

Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

Embarazo: No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

Pediatría: Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad. La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico. No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasma y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Geriatría:** Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

**Oftalmología:** En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnion® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.

La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.

Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento.

Reacciones adversas:

- **Generales:** Se han reportado en muy raras ocasiones muertes atribuibles al uso de toxina botulínica, la gran mayoría de ellas asociadas a disfagia y/o broncoaspiración. En otras ocasiones se han presentado arritmias o infartos agudos del miocardio, sin que se haya podido establecer una verdadera relación de causalidad.  
Los eventos adversos que principalmente se presentan son rash cutáneo, prurito o reacciones alérgicas, los cuales se hacen manifiestos durante la primera semana después de la aplicación de la toxina botulínica, y su duración es variable. La debilidad muscular local, puede estar asociada a la difusión del efecto farmacológico del producto.
- **Estrabismo:** Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.
- **Blefaroespasmos:** Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagoftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.
- **Líneas glabellares:** En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento. Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%).

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.
- **Población pediátrica:** No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación: (No hay datos disponibles).
  - Blefaroespasma/espasmo hemifacial 12 años
  - Distonía cervical 12 años
  - Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años
  - Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años
  - Migraña crónica 18 años
  - Vejiga hiperactiva e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor 18 años
  - Hiperhidrosis primaria de la axila 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)

En general no se han establecido los niveles de dosis óptimos válidos ni el número de puntos de inyección por músculo en todas las indicaciones. En estos casos, el médico preparará los regímenes individuales de tratamiento. Los niveles óptimos de dosis deben determinarse mediante titulación.

#### Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral infantil

Aguja recomendada: Aguja estéril de 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm

Guía de administración: Se administra la dosis dividida en dos inyecciones, una en la cabeza medial y otra en la lateral del músculo gastrocnemio (gemelos de la pantorrilla) afectado.

Dosis recomendada:

Hemiplejía: la dosis inicial recomendada es de 4 Unidades/kg de peso corporal en el miembro afectado.

Diplejía: la dosis inicial recomendada es de 6 Unidades/kg de peso corporal dividida entre los miembros afectados.

Dosis total máxima: 200 Unidades

#### Espasticidad de miembro superior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular local y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





**Dosis total máxima:** En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 Unidades distribuidas entre los músculos seleccionados. No se debe reinyectar antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la última inyección.

**Espasticidad de miembro inferior secundaria a un ictus**

**Aguja recomendada:** Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

**Guía de administración:** Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

**Dosis recomendada:** La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de miembro inferior en adultos que afecta al tobillo es de 300 Unidades divididas entre 3 músculos.

**Blefaroespasma/ Espasmo hemifacial**

**Aguja recomendada:** Aguja estéril, de calibre 27-30/ 0,40-0,30 mm

**Guía de administración:** No se requiere guía electromiográfica.

**Dosis recomendada:** La dosis inicial recomendada es de 1,25-2,5 Unidades inyectada en – los músculos orbiculares del ojo medial y lateral del párpado superior y en el músculo orbicular del ojo lateral del párpado inferior. Si los espasmos interfieren con la visión también se pueden administrar inyecciones adicionales en la región de las cejas, en el músculo orbicular lateral y en la región facial superior.

**Dosis total máxima:** La dosis inicial no debe exceder las 25 Unidades por ojo. En el tratamiento del blefaroespasma la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas

**Distonía cervical**

**Aguja recomendada:** Aguja del tamaño apropiado (generalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

**Guía de administración:** En ensayos clínicos, el tratamiento de la distonía cervical generalmente implica la inyección de MAGNION en el músculo(s) esternocleidomastoideo, en el elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza, semiespinal, largo del cuello y/o trapecio. Esta lista no es exhaustiva ya que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede estar implicado y por tanto requerir tratamiento. Para seleccionar la dosis adecuada, se debe tener en cuenta la masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia muscular. Los patrones de activación muscular pueden cambiar de forma espontánea en la distonía cervical sin que exista un cambio en la manifestación clínica de la distonía. En caso de existir alguna dificultad para aislar músculos individuales, las inyecciones se deben realizar con ayuda electromiográfica.

**Dosis recomendada:** No se deben inyectar más de 200 Unidades totales en la primera sesión de terapia, ajustando la dosis en las sesiones siguientes en función de la respuesta inicial. Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, se debe iniciar el mismo con la dosis eficaz más baja en pacientes que no lo hayan recibido previamente. No se deben inyectar más de 50 Unidades en un solo punto. Tampoco se deben administrar más de 100 Unidades en el

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



músculo esternocleidomastoideo. Para reducir al mínimo la incidencia de disfagia, no se debería inyectar el esternocleidomastoideo bilateralmente.

Dosis total máxima: No se debe exceder una dosis total de 300 Unidades en ninguna sesión. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 10 semanas.

#### Cefalea Tensional

Aguja recomendada: Aguja de calibre 30 gauge y 1,25 cm de largo

Guía de administración: La cefalea tensional debe diagnosticarse y MAGNION debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de los médicos expertos en el tratamiento de la cefalea tensional. Las inyecciones deben dividirse en siete zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello, tal como se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm en la región del cuello para los pacientes con músculos del cuello sumamente gruesos. Con la excepción del músculo prócer, que debe inyectarse en un punto (línea media), se debe inyectar todos los músculos en ambos lados, administrándose la mitad del número de inyecciones en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello, y la otra mitad, en el derecho. Si existe una o varias localizaciones predominantes del dolor, pueden administrarse más inyecciones en uno o ambos lados, hasta en tres grupos específicos de músculos (occipital, temporal y trapecio).

Dosis recomendada: De 155 a 195 Unidades, administradas por vía intramuscular (IM), en inyecciones de 0,1 ml (5 Unidades), en 31 y hasta 39 puntos.

#### Vejiga hiperactiva

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido (con o sin sedación) según la práctica del centro. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento.

Se inyecta MAGNION reconstituido (100 Unidades/10 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trigono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina con el fin de alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver el diagrama). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga no debe vaciarse para que los pacientes puedan probar su capacidad de vaciado antes de abandonar la clínica. Debe mantenerse al paciente en 12 observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones y hasta que se haya producido un vaciado espontáneo.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 100 Unidades de MAGNION en inyecciones de 0,5 ml (5 Unidades) administradas en 20 puntos del detrusor.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor

**Aguja recomendada:** Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

**Guía de administración:** Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico diluido (con o sin sedación) o bien anestesia general. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento de inyección.

Se inyecta MAGNION reconstituido (200 Unidades/30 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trigono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver la figura más arriba). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml 13 de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, debe vaciarse la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones.

**Dosis recomendada:** La dosis recomendada es de 200 Unidades de MAGNION en inyecciones de 1 ml (aproximadamente 6,7 Unidades) administradas en 30 puntos del detrusor.

### Hiperhidrosis focal de la axila y palmar

**Aguja recomendada:** Aguja estéril de calibre 30 gauge.

**Guía de administración:** El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar de tinción como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor.

**Dosis recomendada:** Se inyectan 50 Unidades de MAGNION por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm entre sí.

**Dosis total máxima:** No se pueden recomendar dosis distintas a las 50 Unidades por axila. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas.

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

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191138221
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191138221

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.3 BENEFIX 2000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20066857  
Radicado : 20191152023  
Fecha : 08/08/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene Factor IX de coagulación recombinante (rFIX, Nonacog Alfa) 2000 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

BeneFIX® está indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX® y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurren, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

#### Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX® mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

#### Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

#### Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

#### Embarazo.

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX®. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia.

No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto BeneFIX® debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.

De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX® no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.

Reacciones adversas:

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

Tabla de Reacciones Adversas.

Grupo de Organos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1 000 a <1/100	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de inyección <sup>k</sup>	
Sistemas linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX <sup>c</sup>		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad <sup>d</sup>		Reacción anafiláctica <sup>o</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza <sup>a</sup>	Mareos; Disgeusia	Somnolencia; temblor	
Trastornos oculares			Deterioro visual <sup>l</sup>	
Trastornos cardíacos			Taquicardia <sup>m</sup>	
Trastornos vasculares		Flebitis; hipotensión <sup>e</sup> ; rubefacción <sup>f</sup>		Síndrome de la vena cava superior <sup>o</sup> ; trombosis venosa profunda <sup>o</sup> ; trombosis <sup>o</sup> ; tromboflebitis <sup>o</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos <sup>b</sup>		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción <sup>g</sup> ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal <sup>n</sup>	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho <sup>h</sup> ; reacción en el sitio de infusión <sup>i</sup> ; dolor en el sitio de infusión <sup>j</sup>	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada <sup>o</sup>
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX <sup>o,q</sup>

<sup>a</sup> incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis  
<sup>b</sup> incluyendo tos productiva  
<sup>c</sup> formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación  
<sup>d</sup> incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasma  
<sup>e</sup> incluyendo disminución de la presión arterial  
<sup>f</sup> incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia  
<sup>g</sup> incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular  
<sup>h</sup> incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho  
<sup>i</sup> incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión  
<sup>j</sup> incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión  
<sup>k</sup> incluyendo celulitis  
<sup>l</sup> incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa  
<sup>m</sup> incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal  
<sup>n</sup> se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix® para tratar un episodio hemorrágico.  
<sup>o</sup> RAM identificado en postcomercialización  
<sup>p</sup> síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFix® por infusión continua a través de un catéter venoso central  
<sup>q</sup> Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1.



Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFIX

Desarrollo de inhibidores.

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

Uno de 65 pacientes de BeneFix<sup>®</sup> (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix<sup>®</sup> sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.

De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX<sup>®</sup>, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX<sup>®</sup> puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes  $\geq$  15 años de edad.

En pacientes  $\geq$  15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX<sup>®</sup> por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en  $0,8 \pm 0,2$  (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

$$\text{número de UI de factor IX requeridas} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{incremento deseado de factor IX (\% o UI/dL)} \times 1,2 \text{ (UI/kg por UI/dL)*}$$

\*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad.

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,7 ± 0,3 (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

$$\text{número de UI de factor IX requeridas} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{incremento deseado de factor IX (\% o UI/dL)} \times 1,4 \text{ (UI/kg por UI/dL)*}$$

\*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
<b>Menor</b> Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
<b>Moderada</b> Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
<b>Severa</b> Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis.

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C ≤2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana

Población anciana.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191152023
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191152023

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.4 GENFILGRAS SOLUCIÓN INYECTABLE 300 mcg/MI

Expediente : 20062343  
Radicado : 20191149393  
Fecha : 05/08/2019  
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 1 mL contiene Filgrastim (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos Humano Recombinante) 300 mcg

Forma farmacéutica: Solucion Inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de la neutropenia, en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica en leucemias agudas, también en neutropenias inducidas por quimioterapia antineoplásica no mielóide. Movilización autógena de células precursoras hacia la sangre periférica.

Contraindicaciones:

Neoplasia mieloides, daño hepático y renal embarazo y lactancia. Usar bajo estricta vigilancia médica. Realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente. En caso de edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociado a una disminución en la frecuencia de la orina), dificultad para respirar sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte a su médico tratante.

Precauciones y advertencias:

El uso de filgrastim con quimioterapia y radiación no ha sido establecida. Los factores estimulantes de las colonias de granulocitos pueden promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares in vitro en algunas células no mieloides. Filgrastim no está indicado en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mielóide crónica ya que no se ha investigado aún su eficacia. En el caso de pacientes con leucemia mielóide aguda secundaria, mielóide aguda de novo en

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



menores de 55 años y con citogenética favorable, los datos a cerca de eficacia y toxicidad son escasos, por lo que se propone administrarse con precaución. en tratamientos junto con quimioterapia se ha observado, en menos de 5% de los pacientes tratados con dosis superiores a 0.3 m.u. (3 µg)/kg/d, elevaciones del número total de leucocitos > 100 x 10<sup>9</sup>/l; no se ha descrito, sin embargo, ningún efecto secundario directamente atribuible a este nivel de leucocitosis. No obstante, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente el recuento de leucocitos. Si el recuento de leucocitos supera el nivel de 50 x 10<sup>9</sup>/l, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con filgrastim. El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y la anemia secundarias a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas, muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. No se recomienda su utilización en pacientes con quimioterapia y radioterapia en conjunto. Debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematócrito. Lógicamente, deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren fármacos o asociaciones quimioterápicas que causan trombocitopenia posterior a la quimioterapia mielosupresora. Debido a la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de los recuentos de células CD34+, la elección del método adecuado de movilización (filgrastim solo o con quimioterapia mielosupresora) debe realizarse de acuerdo con los objetivos terapéuticos globales para cada paciente concreto. No se recomienda el uso de filgrastim durante el embarazo y la lactancia ni en donantes sanos menores de 16 años ni mayores de 60 años. No se ha investigado su inocuidad y eficacia en los recién nacidos ni en los pacientes con neutropenia autoinmunitaria. Debe reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento con filgrastim si la cifra de leucocitos aumenta por encima de 70 x 10<sup>9</sup>/l. antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa (con fórmula leucocítica y recuento de plaquetas), un cariotipo y un estudio morfológico de la médula ósea, con el objeto de establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, la mielodisplasia o la leucemia mieloide. Si un paciente con neutropenia crónica grave presenta c-1togenética anormal, se debe sopesar cuidadosamente la relación entre el beneficio y el riesgo de mantener el tratamiento con filgrastim; si presenta un síndrome mielodisplásico o leucemia, debe interrumpirse la administración de filgrastim. Se recomienda efectuar sistemáticamente (con periodicidad anual) exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea en los pacientes con síndrome de kostmann. Se debe controlar cuidadosamente la biometría hemática, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que presenten trombocitopenia, debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o reducir la dosis. Existen también otras alteraciones de biometría hemática, como Ja anemia o el aumento transitorio de los progenitores mieloideos, que obligan a realizar controles periódicos.

#### Reacciones adversas:

Entre las reacciones adversas más graves que pueden aparecer durante el tratamiento con filgrastim se encuentran: reacción anafiláctica, acontecimientos adversos pulmonares graves (incluidos neumonía intersticial y SDRA), síndrome de extravasación capilar, esplenomegalia grave/ruptura esplénica, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en los pacientes con NCG, EICH en los pacientes tratados con transferencia de médula ósea alogénica o trasplante de células progenitoras de células de sangre periférica y crisis drepanocíticas en los pacientes con anemia drepanocítica.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello), anemia, vómitos y náuseas. En los estudios clínicos en pacientes con cáncer, el dolor musculoesquelético fue leve o moderado en el 10% y grave en el 3% de los pacientes.

Los datos de las tablas siguientes describen las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos y en las notificaciones espontáneas.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $\geq 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes: Trombocitopenia, Anemiae, Cefaleaa, Diarreaae, vomitoae, Nauseasa, Alopeciaa, Dolor Musculoesequeleticoc, fatigaa, inflamación mucosaa, pirexia,

Frecuentes:

Sepsis, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, esplenomegaliaa, disminución de la hemoglobinae, apetito disminuidoa, aumento de la lactato-deshidrogenasa en sangre, insomnio, mareo, hipoestesia, parestesia, hipertensión, hipotensión, hemoptisis, disnea, tosa, dolor orofaringeoe, epistaxis, Dolor bucal, estreñimientoe, hepatomegalia, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, erupcióna, Eritema, espasmos musculares, disuria, hematuria, dolor torácicoa, dolora, asteniaa, malestar generale. edema periféricoe, reacción transfusionale.

Poco frecuentes:

Leucocitosisa, hipersensibilidad, hipersensibilidad al farmacoa, enfermedad de injerto contra huespedb, hiperuricemia, aumento del ácido úrico en sangre, flebopatía oclusivad, síndrome de dificultad respiratoria agudaa, insuficiencia respiatoriaa, edema pulmonara, hemorragia pulmonar, neumopatía intersticiala, infiltración pulmonara, hipoxia, aumento de la aspartato – aminotransferasa, aumento de la gama-glutamilttransferasa, erupción maculopapular, osteoporosis, proteinuria, reacción de la zona de inyección.

Raras:

Ruptura esplenicaa, Anemia drepanocítica con crisis, reacción anafiláctica, Disminución de la glucosa en la sangre, Seudogotaa (condrocalcinosis por pirofosfato), alteraciones de la volemia, síndrome de fuga capilara, aortitis, vasculitis cutaneaa, síndrome de sweet, disminución de la densidad ósea, exacerbación de la artritis reumatoide, glomerulonefritis, anomalías urinarias.

Ver sección: Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

B Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes tras un alotrasplante de médula ósea.

C Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello.

D Se observaron casos en situación posterior a la comercialización en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o a movilización de CPSP.

E Acontecimientos adversos con incidencia más alta en los pacientes tratados con filgrastim comparado con el placebo y asociados a las secuelas de la neoplasia maligna subyacente o de la quimioterapia citotóxica.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de tipo hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción cutánea, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que ocurrieron el tratamiento inicial o posterior, en estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización. En general, las notificaciones fueron más frecuentes después de la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere una relación

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



causal. Filgrastim se debe interrumpir de forma permanente en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

#### Reacciones adversas pulmonares

En los estudios clínicos y en situación posterior a la comercialización se han notificado reacciones adversas pulmonares, entre ellas neumopatía intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, que en algunos casos han ocasionado insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que pueden ser mortales.

#### Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos de esplenomegalia y de ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

#### Síndrome de fuga capilar

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar con el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos. Por lo general, estos casos se han presentado en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, sepsis, pacientes que usan múltiples medicamentos antineoplásicos o sometidos a aféresis

#### Vasculitis cutánea

Se ha notificado vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en los pacientes que reciben filgrastim. Durante el empleo prolongado se ha notificado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

#### Leucocitosis

Se ha observado leucocitosis (leucocitos  $> 50 \times 10^9/L$ ) en el 41% de los donantes y se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ) después del tratamiento con filgrastim y la leucocitaféresis se observó en el 35% de los donantes.

#### Síndrome de Sweet

Se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) en pacientes tratados con filgrastim.

#### Seudogota (condrocalcinosis por pirofosfato)

Se ha notificado Seudogota (condrocalcinosis por pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

#### EICH

Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea

#### Población pediátrica

Los datos de estudios clínicos con filgrastim en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia del filgrastim son similares en adultos, en niños y en adolescentes que reciben quimioterapia citotóxica, lo cual sugiere que no existen diferencias basadas en la edad en la farmacocinética del filgrastim. La única reacción adversa notificada de forma regular fue dolor musculoesquelético, lo cual no es diferente de la experiencia en la población adulta.

#### Otras poblaciones especiales

#### Personas de edad avanzada



No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los sujetos mayores de 65 años de edad comparado con adultos más jóvenes (> 18 años de edad) de los sujetos que reciben quimioterapia citotóxica y la experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes de edad avanzada para otras indicaciones genfilgras aprobadas.

#### Interacciones:

La seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora no ha sido establecido definitivamente. Teniendo en cuenta la sensibilidad de las células mieloides en rápida división a la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes y 24 horas después de la quimioterapia. La evidencia preliminar de un pequeño número de pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que la gravedad de la neutropenia puede ser exacerbada.

Todavía no se ha investigado en estudios clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Como el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto del filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que tal interacción pueda ser nociva.

Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Genfilgras® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

#### Quimioterapia citotóxica establecida

La dosis recomendada de Genfilgras® es de 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día). La primera dosis de Genfilgras no debe administrarse por lo menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

La administración diaria de Genfilgras® debe continuar hasta que se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y su recuento retorne a su intervalo normal. Después de la quimioterapia establecida en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoides, se prevé que la duración del tratamiento necesario para alcanzar estos criterios sea de hasta 14 días. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) en función del tipo, la posología y las pautas de administración de la quimioterapia citotóxica.

Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre habitualmente 1 a 2 días después de iniciar la administración de Genfilgras®. Sin embargo, para conseguir una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Genfilgras® hasta que no se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y su recuento retorne a su intervalo normal. No se recomienda la interrupción prematura del tratamiento con Genfilgras® antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos

#### Pacientes sometidos a tratamiento mieloablatoivo seguido de trasplante de médula ósea

La dosis inicial recomendada de Genfilgras® es de 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día). La primera dosis de Genfilgras® debe administrarse por lo menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y por lo menos 24 horas después de la infusión de médula ósea.

Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de Genfilgras® se ajustará en función de la respuesta de los neutrófilos del siguiente modo:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)
RAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día)
Después, si el RAN permanece > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante 3 días consecutivos más	Suspender Genfilgras®
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante el período de tratamiento, se debe reajustar de nuevo la dosis de filgrastim siguiendo los pasos previamente indicados	
RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

Para la movilización de las células progenitoras sanguíneas periféricas (CPSP) en pacientes sometidos a tratamiento mielodepresor o mieloablativo seguido de trasplante autólogo de CPSP

La dosis recomendada de Genfilgras® para la movilización de CPSP cuando se usa solo es de 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día) durante 5-7 días consecutivos. El tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6, que es a menudo suficiente. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de Genfilgras® debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Genfilgras® para la movilización de CPSP tras una quimioterapia mielosupresora es de 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día) desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y el recuento de neutrófilos retorne al rango normal. La leucocitaféresis se debe realizar durante el período en que el ANC se levanta de < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L de > 5,0 x 10<sup>9</sup>/L. Para los pacientes que no han sido sometidos a quimioterapia, una leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomienda la realización de leucocitaféresis adicionales.

Para la movilización de CPSP en donantes sanos antes del alotrasplante de CPSP

Para la movilización de CPSP en donantes sanos, Genfilgras® debe administrarse a los 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día) durante 4-5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y se prolongó hasta el día 6 si es necesario con el fin de recoger 4 x 10<sup>6</sup> células CD34+/kg del peso del cuerpo receptor.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con filgrastim han incluido un pequeño número de pacientes de edad avanzada, pero los estudios especiales no se han llevado a cabo en este grupo y por lo tanto, las recomendaciones posológicas específicas no se pueden hacer.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios del filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que presenta un perfil farmacodinámico y farmacocinético similar al observado en individuos sanos. En estos casos no se requiere ajuste de dosis.

#### Pacientes pediátricos

Los datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia del filgrastim son similares en adultos, en niños y en adolescentes que reciben quimioterapia citotóxica.

Las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos son iguales que las correspondientes a los adultos que reciben quimioterapia citotóxica mielosupresora.

#### Forma de administración

Las inyecciones se deben administrar por vía subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

#### Instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración.

Antes de usar Genfilgras® se debe comprobar visualmente que la solución esté libre de partículas. Solamente se deben inyectar las soluciones que sean transparentes e incoloras.

La agitación excesiva puede producir el agregamiento de filgrastim, haciéndolo biológicamente inactivo.

Dejar que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente antes de inyectarla.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191149393
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191149393

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.5 BENLYSTA 400 MG POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20066631  
Radicado : 20191121755 / 20191134315  
Fecha : 16/07/2019  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

#### Composición:

Cada vial (5 mL) contiene 400mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Indicaciones:

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

#### Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

#### Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

#### Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

#### Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

#### Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

#### Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

#### Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente neumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

#### Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroidales. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común  $\geq 1$  en 10
- Común  $\geq 1$  en 100 y  $< 1$  en 10
- No común  $\geq 1$  en 1,000 y  $< 1$  en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones		
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
<i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i>			Exantema Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

\* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.



**Reacciones de hipersensibilidad:** En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

**Infecciones:** En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fue de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

**Trastornos psiquiátricos:** en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); No hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxiclороquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.

Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

**Premedicación en pacientes con alergias**

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

**Adultos**

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

**Niños**

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

**Pacientes de edad avanzada**

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis

**Insuficiencia renal**

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal.

Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal

**Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS15-IP112 allegado mediante radicado No. 20191121755
- Información para prescribir versión GDS15-IP112 allegado mediante radicado No. 20191121755

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.6 BENLYSTA 120 MG POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20048122  
Radicado : 20191121806 / 20191134307  
Fecha : 16/07/2019  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:  
Cada vial (1.5 mL) contiene 120mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

#### Indicaciones:

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

#### Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

#### Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

#### Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

#### Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

#### Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

#### Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

#### Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente neumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común                     $\geq 1$  en 10
- Común                             $\geq 1$  en 100 y  $< 1$  en 10
- No común                         $\geq 1$  en 1,000 y  $< 1$  en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones		
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
<i>Trastornos de piel y</i>			Exantema

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>el tejido subcutáneo</i>			Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

\* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fue de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); No hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.

Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

#### Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

#### Adultos

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

#### Niños

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

#### Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

#### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal.

Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS15-IP112 allegado mediante radicado No. 20191121806
- Información para prescribir versión GDS15-IP112 allegado mediante radicado No. 20191121806

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.7 TETRAXIM®

Expediente : 19933276  
Radicado : 20181260800 / 20191116446 / 20191148645  
Fecha : 02/08/2019  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 0,5mL de suspensión contiene 30 IU de Toxoide difteria modificado, 40 IU de Toxoide tetánico purificado, 25 µg de Toxoide pertusico purificado adsorbido, 25 µg de Hemaglutinina filamentosa purificada adsorbida, 40 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 1, 8 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 2, 32 U de Virus de poliomielitis inactivado tipo 3.

Forma farmacéutica: Suspensiones

Indicaciones:

-Recomendaciones francesas en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 30 de enero de 2015

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad
- Como refuerzo a los 11 meses de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo entre 11 y 13 años de edad para niños que no recibieron una vacuna que contiene la valencia pertusica en concentración normal (aP) a la edad de 6 años.

-Previas recomendaciones francesas (en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 17 de marzo de 2011). Estas recomendaciones quedan de acuerdo con la posición de Sanofi Pasteur (CCDS)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacuna en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacuna durante el segundo año de vida

Como refuerzo entre los 5 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a:

- Los activos de Tetraxim
- A cualquiera de los excipientes
- Glutaraldehído, neomicina, estreptomina, o polimixina B (utilizado durante el proceso de fabricación y que puede estar presente como trazas)
- A una vacuna pertussica (celulosa acelular o completa)

Reacción potencialmente mortal después de la administración previa de la misma vacuna o una vacuna que contenga las mismas sustancias.

La vacunación debe posponerse en caso de enfermedad febril o aguda.

Encefalopatía evolutiva.

Encefalopatía dentro de los 7 días de la administración de una dosis previa de cualquier vacuna que contenga antígenos de tos ferina (vacunas de tos ferina de células completas o acelulares).

Precauciones y advertencias:

La inmunogenicidad de Tetraxim puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, sí está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En aquellos sujetos que presenten un síndrome de Guillan-Barré o una neuropatía del plexo braquial tras la administración anterior de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en la evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos que conlleva la continuación de esta vacunación. La vacunación normalmente está justificada en los niños pequeños que no hayan completado el programa de primovacuna (es decir con menos de tres dosis administradas).

No inyectar por vía intravascular. Asegurarse de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo

No inyectar por vía intradérmica

Al igual que con todas las vacunas inyectables, Tetraxim debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación, ya que la inyección intramuscular podría provocar una hemorragia en estos sujetos

La vacunación debe ir precedida por la investigación de antecedentes médicos (especialmente respecto a las vacunaciones anteriores y a los eventos adversos que hayan podido haberse presentado) y de un examen clínico.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se informa alguno de los eventos siguientes asociados cronológicamente con la administración de la vacuna, deberá evaluarse cuidadosamente la decisión de administrar otras dosis de vacuna que contengan un componente pertussis:

- Fiebre  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  en las 48 horas siguientes, sin ninguna otra causa que la justifique
- Síncope o estado que recuerde una situación de "shock" con algún episodio de hipotonía - hiporreactividad en las 48 horas siguientes a la vacunación
- Llanto persistente e inconsolable  $\geq 3$  horas de duración, que aparece en las 48 horas siguientes a la vacunación
- Convulsiones con o sin fiebre, que aparecen en los 3 días siguientes a la vacunación.

Los antecedentes de convulsiones febriles no relacionadas con una inyección de vacuna anterior no constituyen en sí mismos una contraindicación para la vacunación.

En ese caso, es fundamental vigilar la temperatura durante las 48 horas siguientes a la vacunación y administrar con regularidad un tratamiento antipirético durante 48 horas

Los antecedentes de convulsiones no febriles y no relacionadas con una inyección vacuna anterior deberán ponerse en conocimiento de un especialista antes de administrar cualquier vacuna.

En caso de reacciones edematosas de los miembros inferiores aparecidas tras la inyección de una vacuna que contiene el componente *Haemophilus influenzae* tipo b, la administración de las dos vacunas, la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis y la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada deberá realizarse en dos lugares distintos del cuerpo y en días diferentes.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de un tratamiento médico apropiado e inmediato y vigilar al sujeto en el caso raro de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacuna en los muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

Reacciones adversas:

a) Resumen del perfil de tolerancia

En los estudios clínicos en niños que recibieron Tetraxim en primovacuna, sola o combinada con la vacuna Act-HIB, las reacciones más frecuentes informadas son las reacciones locales en el lugar de la inyección, llanto anormal, pérdida de apetito e irritabilidad.

Estos signos y síntomas aparecen normalmente durante las 48 horas siguientes a la vacunación y pueden prolongarse entre 48 y 72 horas. Desaparecen espontáneamente sin tratamiento específico.

La frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección tiende a aumentar con la vacuna de refuerzo respecto a la frecuencia observada en la primovacuna.

El perfil de tolerancia de Tetraxim no varía significativamente según el grupo de edad. Sin embargo, algunas reacciones (mialgias, malestar, dolores de cabeza) son específicas a los niños de 2 o más años.

b) Resumen estructurado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por su frecuencia según la convención siguiente:

Muy frecuentes  $\geq 1/10$

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Poco frecuentes.  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$

Raras  $\geq 1/10\ 000$  y  $< 1/1000$

Muy raras:  $< 1/10\ 000$

Frecuencia indeterminada. No puede estimarse según los datos disponibles.

Según las notificaciones espontáneas, se han informado muy raramente algunas reacciones adversas debidas al uso de Tetraxim. Dado que estas reacciones se han informado de forma voluntaria por una población de tamaño no determinado, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, estas reacciones adversas se clasifican dentro de la categoría de frecuencia "indeterminada".

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones de hipersensibilidad inmediatas como edema facial, angioedema o edema de Quincke, reacciones anafilácticas

Trastornos del metabolismo y nutrición

Reacciones muy frecuentes

- Pérdida de apetito.

Trastornos psiquiátricos

Reacciones muy frecuentes

- Nerviosismo, irritabilidad
- Llanto anormal.

Reacciones frecuentes

- Insomnio, trastornos del sueño

Reacciones poco frecuentes

- Llanto inconsolable y prolongado

Trastornos del sistema nervioso

Reacciones muy frecuentes

- Somnolencia
- Dolor de cabeza

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Convulsiones con o sin fiebre
- Síncope.

Trastornos gastrointestinales

Reacciones muy frecuentes

- Vómitos

Reacciones frecuentes

- Diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones de frecuencia indeterminada

- Erupciones cutáneas, eritema y urticana.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Reacciones muy frecuentes

- Mialgia.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

#### Reacciones muy frecuentes

- Eritema en el lugar de la inyección.
- Dolor en el lugar de la inyección.
- Edema en el lugar de la inyección
- Fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .
- Malestar.

#### Reacciones frecuentes

- Induración en el lugar de la inyección.

#### Reacciones poco frecuentes

- Enrojecimiento y edema  $\geq 5$  cm en el lugar de la inyección.
- Fiebre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ .

#### Reacciones raras

- Fiebre  $> 40^{\circ}\text{C}$

#### Reacciones de frecuencia indeterminada

- Reacciones importantes en el lugar de la inyección (más de 50 mm), incluido un edema del miembro que puede extenderse desde el lugar de la inyección a cualquiera de las articulaciones adyacentes. Estas reacciones aparecen de 24 a 72 horas tras la vacunación y pueden asociarse a síntomas tales como entema, calor, sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección. Desaparecen espontáneamente entre los 3 y los 5 días. El riesgo parece estar relacionado con el número de dosis previas de vacuna que contenían la valencia pertúsica acelular, con un riesgo mayor tras la 4ª y la 5ª dosis.

- Se han informado episodios de hipotonia-hiporreactividad tras la administración de vacunas que contenían la valencia pertúsica.

- Pueden aparecer reacciones edematosas en uno o en los dos miembros inferiores después de la vacunación con una vacuna que contiene la valencia Haemophilus influenzae tipo b conjugada. Estas reacciones aparecen principalmente después de la primovacuna en las primeras horas siguientes a la vacunación y desaparecen sin secuelas en 24 horas. Estas reacciones pueden estar acompañadas de cianosis, eritema, púrpura transitoria y llanto grave. Estas reacciones pueden observarse si Tetraxim se administra de forma simultánea con la vacuna contra Haemophilus

- Influenzae tipo b conjugada.

- Reacciones adversas potenciales (es decir, que no han sido informados directamente con Tetraxim sino con otras vacunas que contenían uno o varios de los elementos antigénicos de Tetraxim) -

- Síndrome de Guillain-Barré y neuropatía del plexo braquial tras la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.

#### Interacciones:

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente con las vacunas M-M-RVAXPRO o HBVAXPRO pero en dos lugares separados.

Esta vacuna puede asociarse o combinarse con la vacuna contra la Haemophilus influenzae tipo b conjugada (Act-HIB).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

-Recomendaciones francesas en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 30 de enero de 2015

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacuna en los lactantes a partir de los 2 meses de edad

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Como refuerzo a los 11 meses de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo a los 6 años de edad
- Como refuerzo entre 11 y 13 años de edad para niños que no recibieron una vacuna que contiene la valencia pertusica en concentración normal (aP) a la edad de 6 años.

-Previas recomendaciones francesas (en conformidad con la autorización de comercialización con fecha 17 de marzo de 2011). Estas recomendaciones quedan de acuerdo con la posición de Sanofi Pasteur (CCDS)

Esta vacuna está indicada para la prevención conjunta de la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis:

- Como primovacunación en los lactantes a partir de los 2 meses de edad,
- Como dosis de refuerzo, un año después de la primovacunación durante el segundo año de vida
- Como refuerzo entre los 5 y los 13 años de edad, siguiendo las recomendaciones oficiales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005574 emitido mediante Acta No. 04 de 2019, numeral 3.6.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado No. 20181260800
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181260800
- Resumen de características del producto mediante radicado No. 20181260800

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.8 CONCENTRADO DE FACTOR VII

Expediente : 226838  
Radicado : 20181205484 / 20191130866 / 20191144589  
Fecha : 29/07/2019  
Interesado : Baxalta Colombia SAS

Composición:  
Cada vial contiene 600IU de Factor VII

Forma farmacéutica:  
Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

Las contraindicaciones, advertencias, la fecha de vencimiento y el número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques. El titular y fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura vigentes durante la vigencia del registro sanitario.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes del producto. Alergia conocida a la heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.

**Precauciones y advertencias:**

Este producto no contiene factor vii activado y no debería emplearse en pacientes hemofílicos con inhibidores. · Se han documentado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, con los productos de factor vii. Asimismo, se han documentado reacciones de hipersensibilidad con factor vii nf. · debe informarse a los pacientes y/o sus cuidadores sobre los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad. Se les debe informar que suspendan inmediatamente el uso del medicamento y se pongan en contacto con su médico en caso de que se produzcan dichos síntomas. · En caso de shock, debe aplicarse los tratamientos médicos habituales para el shock. · Como un concentrado de factor vii derivado del plasma, el producto contiene otras proteínas humanas. · entre las medidas habituales para evitar infecciones por el uso de medicamentos preparados a base de sangre o plasma humano se incluyen la selección de donantes, el análisis de donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección, así como la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano no puede excluirse por completo la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto incluye virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. · Las medidas que se han tomado se consideran eficaces para los virus con cubierta, como el virus de la inmunodeficiencia humana (vih), el virus de la hepatitis b (vhb) y el virus de la hepatitis c (vhc); y para los virus sin cubierta de la hepatitis a (vha). · es posible que las medidas tomadas tengan un valor limitado frente a virus sin cubierta, como el parvovirus b19. · La infección por parvovirus b19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (p.ej., anemia hemolítica). · debería evaluarse la vacunación adecuada (hepatitis a y b) para los pacientes que reciban de forma regular/repetida productos de factor vii derivados de plasma humano. - se recomienda encarecidamente que cada vez que se le administre una dosis de factor vii nf a un paciente, se anote el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo con los lotes utilizados. · existe el riesgo de tromboembolia o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes son tratados con productos que contienen factor vii de la coagulación humana. Se ha documentado trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda y tromboflebitis con el uso de factor vii nf. · En los pacientes a quienes se les administre factor vii nf deben supervisarse estrechamente las señales y síntomas de coagulación intravascular diseminada o tromboembolia. · debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, debe realizarse una supervisión especialmente estrecha cuando se administre factor vii de la coagulación humana a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca coronaria, pacientes con enfermedad hepática, pacientes perioperatorios, neonatos u otros pacientes en riesgo de presentar eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. · En cada una de estas situaciones debe sopesarse el beneficio potencial del tratamiento con factor vii nf frente al riesgo de dichas complicaciones. · El tratamiento de reemplazo con factor vii humano (incluyendo el factor vii nf) puede dar lugar a la formación de anticuerpos circulantes inhibidores del factor vii. En caso de que se produzcan dichos inhibidores, se manifestarán como una respuesta clínica insuficiente. Precauciones: interferencia con pruebas de laboratorio al realizar pruebas de coagulación sensibles a la heparina en pacientes a quienes se les administran dosis elevadas de factor vii nf, debe tenerse en cuenta la heparina administradas con el producto.

**Reacciones adversas:**

**Reacciones adversas de los estudios clínicos**

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas en un estudio clínico con 57 pacientes pediátricos y adultos con deficiencia congénita del factor VII a quienes se les administró Concentrado de Factor VII para el control de episodios de sangrado agudos,

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





cubrimiento quirúrgico y para la profilaxis a largo plazo de episodios de sangrado. En el transcurso de dicho estudio se registraron 8234 días de exposición al Concentrado de Factor VII.

Grupo de órganos y sistemas	Término preferido de MedDRA (Versión 16.1)	Frecuencia por paciente <sup>a</sup>	Relación de la frecuencia (Porcentaje)	Frecuencia por día de exposición <sup>b</sup>	Relación de la frecuencia (Porcentaje)
TRASTORNOS VASCULARES	Rubor	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	Erupción cutánea	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)
TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	Pirexia	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)
	Dolor en el pecho	Común	1/57 (1,75%)	Rara	2/8234 (0,02%)
	Sensación anormal <sup>c</sup>	Común	1/57 (1,75%)	Rara	1/8234 (0,01%)

Leyenda: La frecuencias de los EAM se basan en la siguiente escala: Muy común ( $\geq 1/10$ ); Común ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), Poco común ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ), Muy raro ( $< 1/10,000$ )

- La frecuencia por paciente está basada en el número de pacientes que sufrió un evento adverso evaluado por un investigador como, al menos, posiblemente relacionado y considerado, al menos, como posiblemente asociado por Baxter Healthcare Corporation
- La frecuencia por día de exposición está basada en el número de veces que se produce un evento adverso evaluado por un investigador como, al menos, posiblemente relacionado y considerado, al menos, como posiblemente asociado por Baxter Healthcare Corporation
- Sensación anormal incluye el término citado literalmente como "confusión en la cabeza".

#### Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas en la experiencia posterior a la comercialización, citadas atendiendo al Grupo de Órganos y Sistemas de MedDRA (Versión 16.1), y luego por el término preferido en orden de gravedad, cuando sea viable.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: inhibición\* del factor vii

\* codificado bajo el término preferido de anticuerpo anti factor vii positivo en meddra

Trastornos del sistema inmune: reacción de hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión, inquietud

Trastornos del sistema nervioso: trombosis venosa cerebral, mareo, disestesia, dolor de cabeza

Trastornos cardiacos: arritmia

Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial, hipotensión, sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales: náusea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: molestias en el pecho

#### Reacciones en esta clase de medicamentos

Las siguientes reacciones adversas han sido documentadas con otros concentrados de factor VII y concentrados de complejo de protrombina que contenían factor VII.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, trombosis arterial, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, reacción anafiláctica, urticaria, vómito

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con el Factor VII

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- Se recomienda iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de reemplazo con factores de la coagulación.
- La cantidad que se va a administrar y la frecuencia de la administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica en cada caso individual.
- Las necesidades individuales de dosis solamente pueden identificarse basándose en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos de factor VII y en la supervisión continua del estado clínico del paciente.
- El producto debe administrarse por vía intravenosa. Administrar lentamente la solución (sin superar los 2 mL/min).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005225 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.15, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto (CCDS 22920130305) versión Marzo de 2014.
- Información para prescripción (CCDS 22920130305) versión Marzo de 2014.
- Declaración sucinta Versión 1 para Colombia de Mayo del 2018

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.9 ZOMACTON® 4MG

Expediente : 19993232  
Radicado : 20191019162 / 20191142385  
Fecha : 26/07/2019  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial contiene 4mg de Somatropina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Zomacton está indicado para el tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debida a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento y para el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner confirmado a través de un análisis cromosómico.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Zomacton no debe administrarse a niños prematuros ni recién nacidos por contener alcohol bencílico.

Zomacton no debe utilizarse cuando hay evidencia de tumor maligno activo. Los tumores intracraneales deben permanecer inactivos y la terapia antitumoral debe haberse completado antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. Se deberá suspender el tratamiento en caso de evidencia de crecimiento tumoral.

Zomacton no debe utilizarse para promover el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Los pacientes que sufren un estado crítico agudo derivado de complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos por accidente, fallo respiratorio agudo u otras condiciones similares no deberán ser tratados con Zomacton.

En niños con enfermedad crónica renal deberá retirarse el tratamiento con Zomacton tras el trasplante renal.

**Precauciones y advertencias:**

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada.

Zomacton no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que poseen baja estatura debido a la confirmación genética del Síndrome Prader-Willi, a menos que también dispongan de un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han reportado casos de apnea de sueño y muerte repentina tras iniciar la terapia con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea de sueño, o infección respiratoria no identificada.

Se han comunicado casos raros de hipertensión intra-craneal benigna. En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda realizar un examen de fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no hay evidencia suficiente para orientar en la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento es necesario monitorizar con cuidado los síntomas de hipertensión intracraneal.

Se han comunicado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, así como en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes sin factores de riesgo tratados con hormona de crecimiento.

Como con todos los productos que contienen somatropina, un porcentaje pequeño de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no hay ningún efecto en el crecimiento. Se debe realizar un análisis de los anticuerpos a la somatropina en cualquier paciente que no responda a la terapia.

La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, por tanto, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por tanto, se debe realizar una monitorización de la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipopituitarismo se debe monitorizar estrechamente la terapia sustitutiva estándar cuando se administra un tratamiento con somatropina.

Debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina se debe monitorizar a los pacientes para detectar una posible intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, podría requerirse un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con productos que contienen somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben estar monitorizados estrechamente durante la terapia con somatropina. Zomacton debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados con frecuencia para conocer la progresión ó recurrencia de la enfermedad subyacente. En niños que han sobrevivido al cáncer, se ha notificado un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina tras su primera neoplasia. Los tumores intracraneales, en particular meningiomas, fueron los más frecuentes de estas neoplasias secundarias en pacientes tratados con radiación en la cabeza en su primera neoplasia.

El tratamiento debe ser interrumpido cuando existe progresión ó recurrencia de la lesión.

En pacientes con enfermedades malignas previas se debe prestar especial atención a señales y síntomas que indiquen una recaída.

Durante un rápido crecimiento puede tener lugar escoliosis en cualquier niño. Durante el tratamiento con somatropina se deberán monitorizar los signos de escoliosis.

En los pacientes con alteraciones endocrinas puede desarrollarse con mayor frecuencia desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur.

En caso de que el paciente en tratamiento con Zomacton empezara a desarrollar una cojera o dolor en rodilla o cadera, este acontecimiento debería comunicarse inmediatamente a su médico.

Los efectos del tratamiento con la hormona de crecimiento en la recuperación, se han estudiado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos gravemente enfermos que sufrían complicaciones derivadas de una cirugía cardiaca, cirugía abdominal, politraumatismo o fallo respiratorio agudo. La mortalidad fue mayor (42% vs 19%) entre los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis 5,3 a 8 mg/día) en comparación con aquellos tratados con placebo. Basándonos en esta información, este tipo de pacientes no deberían ser tratados con hormona de crecimiento. Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento en pacientes gravemente enfermos, los beneficios sobre la continuación del tratamiento en esta situación, deben sopesarse frente a los riesgos potenciales.

Aunque raro, la pancreatitis deberá considerarse en niños tratados con somatropina, especialmente en aquellos que desarrollen dolor abdominal.

#### Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de cloruro sódico (23mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

Reacciones adversas:

La administración subcutánea de hormona de crecimiento puede provocar una pérdida o ganancia de tejido adiposo en el lugar de inyección. En raras ocasiones los pacientes desarrollaron dolor ó picor cutáneo en el lugar de inyección.

	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco Frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raros (<1/10.000)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas			Neoplasia maligna, neoplasia		(niños) leucemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia		
Trastornos del sistema inmunológico		Formación de anticuerpos			
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	(adultos) Hiperglucemia moderada	(niños) Tolerancia de la glucosa modificada	Hipoglucemia, Hiperfosfatemia	Diabetes mellitus tipo II	
Trastornos psiquiátricos			Trastornos de personalidad		
Trastornos del sistema nervioso	(adultos) Dolor de cabeza, (adultos) parestesia	Dolor de cabeza, hipertensión, (adulto) insomnio	Somnolencia, nistagmo	Neuropatía, hipertensión intra-craneal, (niños) insomnio, (niños) parestesia	
Trastornos oculares			Edema de papila, diplopía		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo		
Trastornos cardiacos			Taquicardia, hipertensión (adulto)	(niños) hipertensión	
Trastornos gastrointestinales			Vómitos, dolor abdominal, flatulencia, náusea	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Lipodistrofia, atrofia de la piel, dermatitis exfoliativa, urticaria, hirsutismo, hipertrofia de la piel		
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo	(adultos) Artralgia, (adultos) mialgia	(niños) Artralgia, (niños) mialgia, (adultos) rigidez en las	Atrofia muscular, dolor óseo, síndrome del túnel carpiano, (niños) rigidez en las extremidades		

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		extremidades			
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria, hematuria, poliuria, frecuencia miccional/polaquiuria, anomalías urinarias		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Secreción genital, (adultos) ginecomastia		(niños) ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	(adultos) Edema, (adultos) edema periférico	(niños) Edema, (niños) edema periférico, reacciones en el lugar de inyección, astenia	Debilidad, atrofia en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, protuberancia en el lugar de inyección, hipertrofia		
Exploraciones complementarias				Pruebas de la función renal anormales	

Se ha reportado pancreatitis post-comercialización durante el tratamiento con GH (frecuencia desconocida) Anticuerpos anti-somatropina: la proteína somatropina puede dar lugar a la formación de anticuerpos. Dependiendo del producto en cuestión, se han identificado estos anticuerpos en un porcentaje definido de la población tratada. Su capacidad de unión y sus valores son generalmente bajos, con ninguna consecuencia clínica. Sin embargo, se debe realizar análisis de detección de estos anticuerpos en caso de ausencia de respuesta al tratamiento con somatropina.

Leucemia: se han reportado casos (muy raros) de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento, alguno de ellos tratados con somatropina e incluidos en los registros de seguimiento post-comercialización. Sin embargo, no existe una evidencia de un mayor riesgo de leucemia sin factores de predisposición.

Se han reportado, en niños tratados con hormona de crecimiento, desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur ocurre más frecuentemente en casos de alteraciones endocrinas y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en caso talla baja. Pero se desconoce si estas dos patologías son más frecuentes o no durante el tratamiento con somatropina. Una molestia, un dolor en la cadera y/o en la rodilla debe evocar su diagnóstico.

Otras reacciones adversas se pueden considerar como efecto de clase, como la hiperglucemia debido al descenso de la sensibilidad de la insulina, el descenso del nivel de tiroxina libre y el posible desarrollo de una hipertensión intracraneal benigna.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe la acción promotora del crecimiento de los productos que contienen somatropina.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con deficiencia de ACTH deben recibir de forma ajustada su terapia sustitutiva con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre la hormona de crecimiento.

Altas dosis de andrógenos, estrógenos o esteroides anabolizantes pueden acelerar la maduración ósea y por lo tanto podrían reducir el aumento de talla final.

Debido a que somatropina puede provocar una resistencia a la insulina, debe ajustarse la dosis de insulina en pacientes diabéticos que reciban simultáneamente Zomacton.

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina podría incrementar el aclaramiento de compuestos que se metabolizan a través de los isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej. Esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporinas) puede estar especialmente aumentado, lo que conlleva a bajos niveles plasmáticos de estos compuestos. La significación clínica se desconoce.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:  
Posología

El tratamiento con Zomacton únicamente debe ser utilizado bajo la supervisión de un médico especialista, con experiencia en el diagnóstico de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.

La dosis y forma de administración de Zomacton debe individualizarse para cada paciente.

La duración del tratamiento, generalmente de varios años, dependerá del beneficio terapéutico máximo alcanzado.

Deficiencia en Hormona de Crecimiento

Se recomienda generalmente una dosis de 0,17 - 0,23 mg/kg de peso corporal (correspondiente a 4,9 mg/m<sup>2</sup> - 6,9 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal) por semana dividido en 6 - 7 inyecciones subcutáneas (correspondiente a una inyección diaria de 0,02-0,03 mg/kg de peso corporal ó 0,7 - 1,0 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal). No debe excederse la dosis semanal total de 0,27 mg/kg ó 8 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal (correspondiente a inyecciones diarias de hasta aproximadamente 0,04 mg/kg).

Síndrome de Turner

Se recomienda generalmente una dosis de 0,33 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 9,86 mg/m<sup>2</sup>/área de superficie corporal) por semana dividido en 6-7 inyecciones subcutáneas (correspondiente a una inyección diaria de 0,05 mg/kg de peso corporal ó a 1,40-1,63 mg/m<sup>2</sup>/área de superficie corporal).

Forma de administración

La administración subcutánea de hormonas de crecimiento puede causar la pérdida o el aumento de tejido adiposo en el lugar de la inyección, por lo tanto se debe alternar los sitios de inyección.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005877 emitido mediante Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191019162
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191019162

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.10 FRAGMIN ® 5000 UI SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19904162  
Radicado : 20181267359 / 20191137219  
Fecha : 19/07/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,2 mL de solución inyectable contiene 5000 UI de Dalteparina Sodica (Antifactor XA)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporeal durante la hemodiálisis y la hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Tromboprolifaxis en conjunción con cirugía.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

Contraindicaciones:

Historia confirmada o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente; trombocitopenia severa, sangrado activo clínicamente significativo; trastornos severos de coagulación y algunas púrpuras vasculares. Condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia o asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia.

Endocarditis séptica aguda o subaguda, lesión reciente, lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado, procedimientos quirúrgicos del sistema

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





nervioso central, ojos y/u oídos, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular o productos derivados del cerdo.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar dosis altas en forma concomitante con anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias**

Cuando se emplea anestesia neuroaxial o punción espinal, el paciente corre el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes.

Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona generando hipercalcemia. A largo plazo, riesgo de osteoporosis.

**Precauciones**

Síndrome de coagulación blanca, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, adultos mayores, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética.

Considerar monitoreo de niveles Anti-Xa en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis, insuficiencia renal, bajo peso, obesidad mórbida, embarazadas y pediátricos.

Las dosis altas se deben usar con precaución en postquirúrgicos recientes.

Precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápida o en un grado significativo durante su uso.

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con otras heparinas.

**Reacciones adversas:**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento
	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Infrecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria
	Desconocida*	Exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento	Desconocida*	Hematoma espinal o epidural.

\*no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Interacciones:**

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no-esteroides o inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina.

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.

Vía de administración: Subcutánea, parenteral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Población adulta

Dosificación:

General – No Administrar Dalteparina Por Vía Intramuscular.

Compatibilidad con Soluciones IV – La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

**1. Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar**

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

**2. Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración**

Administrar la dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia – Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas – Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas – Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.
- Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia – Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI de anti-Xa/mL.

### 3. Tromboprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía subcutánea (SC). Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI anti-Xa/mL.

Cirugía general – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.

- Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).
- Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad) – Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
  - Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
  - Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera) -Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
  - Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
  - Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
  - Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

### 4. Tromboprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

6. Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- Mes 1 – Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.
- Meses 2-6 – La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.

Tabla 2: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤56	7500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500
83 a 98	15.000
≥99	18.000

Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>, se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de 50.000/mm<sup>3</sup>.



Para recuentos de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm<sup>3</sup>, la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia 50.000-100.000/mm<sup>3</sup>

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
$\leq 56$	7500	5000	33
57 a 68	10,000	7500	25
69 a 82	12,500	10,000	20
83 a 98	15,000	12,500	17
$\geq 99$	18,000	15,000	17

Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina  $>3 \times \text{LIN}$ , la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica – No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005232 emitido mediante Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181267359

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.



### 3.6.11 FRAGMIN® 2500 UI SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19905001  
Radicado : 20181268157 / 20191137224  
Fecha : 19/07/2019  
Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,2 mL de solución inyectable contiene 2500 UI de Dalteparina Sodica (Antifactor XA)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

#### Indicaciones:

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y el embolismo pulmonar.
2. Prevención de formación de coágulos en el sistema extracorporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía.
4. Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda.
5. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocárdico sin elevación-ST, conocido también como infarto miocárdico sin onda-Q).
6. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

#### Contraindicaciones:

Historia confirmada o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina, mediada inmunológicamente; trombocitopenia severa, sangrado activo clínicamente significativo; trastornos severos de coagulación y algunas púrpuras vasculares. Condiciones en las cuales existe peligro potencial de hemorragia o asociadas con tendencias potenciales de sangrado como la hemofilia.

Endocarditis séptica aguda o subaguda, lesión reciente, lesiones ulcerosas y tubo de drenaje continuo del estómago o del intestino delgado, procedimientos quirúrgicos del sistema nervioso central, ojos y/u oídos, hipersensibilidad a heparinas de bajo peso molecular o productos derivados del cerdo.

Debido a un mayor riesgo de sangrado, no se debe usar dosis altas en forma concomitante con anestesia espinal o epidural, u otros procedimientos que requieran punción espinal.

#### Precauciones y advertencias:

##### Advertencias

Cuando se emplea anestesia neuroaxial o punción espinal, el paciente corre el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que podría resultar en parálisis prolongada o permanente. El riesgo aumenta con el uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores plaquetarios u otros anticoagulantes.

Pueden suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona generando hipercalcemia. A largo plazo, riesgo de osteoporosis.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Precauciones**

Síndrome de coagulación blanca, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, adultos mayores, insuficiencia hepática o renal severa, hipertensión no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética.

Considerar monitoreo de niveles Anti-Xa en pacientes que tienen mayor riesgo de sangrado o retrombosis, insuficiencia renal, bajo peso, obesidad mórbida, embarazadas y pediátricos.

Las dosis altas se deben usar con precaución en postquirúrgicos recientes.

Precaución especial si se desarrolla trombocitopenia rápida o en un grado significativo durante su uso.

La dalteparina no se puede usar en forma intercambiable (unidad por unidad) con otras heparinas.

**Reacciones adversas:**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema hemolinfático	Frecuentes	Trombocitopenia moderada (tipo I), generalmente reversible durante el tratamiento
	Desconocida*	Trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (tipo II, con o sin complicaciones trombóticas asociadas)
Trastornos del sistema inmunológico	Infrecuentes	Hipersensibilidad
	Desconocida*	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias intracraneales; algunas han sido mortales
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia
Trastornos gastrointestinales	Desconocida*	Se han comunicado hemorragias retroperitoneales; algunas han sido mortales
Trastornos hepáticos y biliares	Frecuentes	Aumento transitorio de las transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raros	Necrosis cutánea, alopecia transitoria
	Desconocida*	Exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Hematoma subcutáneo en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección
Lesiones, envenenamiento y complicaciones relativas al procedimiento	Desconocida*	Hematoma espinal o epidural.

\*(no puede calcularse a partir de los datos disponibles)

**Interacciones:**

El uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia, tales como agentes trombolíticos, otros anticoagulantes, medicamentos antiinflamatorios no-esteroides o inhibidores plaquetarios o dextranos, puede aumentar el efecto anticoagulante de la dalteparina.

Dado que los AINEs y el ASA en dosis analgésicas/antiinflamatorias reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, y con ello el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, se deberá tener especial cuidado al administrar dalteparina de forma concomitante con AINEs o altas dosis de ASA en pacientes con insuficiencia renal.

Vía de administración: Subcutánea, parenteral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: Población adulta

Dosificación:

General – NO ADMINISTRAR DALTEPARINA POR VÍA INTRAMUSCULAR.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Compatibilidad con Soluciones IV – La dalteparina es compatible con soluciones isotónicas de cloruro de sodio (9 mg/mL) o glucosa isotónica (50 mg/mL) para infusión, en frascos de vidrio y envases plásticos.

#### Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Aguda y el Embolismo Pulmonar

Administrar la dalteparina subcutáneamente (SC), ya sea una sola inyección diaria o dos inyecciones diarias. Simultáneamente se puede iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K orales. Continuar el tratamiento combinado hasta que las pruebas del complejo de protrombina hayan alcanzado niveles terapéuticos (usualmente 5 días por lo menos). El tratamiento ambulatorio es factible, usando las mismas dosis recomendadas para el tratamiento en una institución médica.

- Administración una vez al día - 200 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC una vez al día, hasta máximo 18.000 UI. No es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.
- Administración dos veces al día – Como alternativa, se puede administrar una dosis de 100 UI/kg de peso corporal total administrada por vía SC, dos veces al día. Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero se debe considerar para poblaciones de pacientes específicas. Las muestras se deben tomar durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de la inyección SC). Los niveles plasmáticos pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

#### Prevención de la Formación de Coágulos en el Sistema Extra-Corporal Durante Hemodiálisis y Hemofiltración

Administrar la dalteparina intravenosa (IV), seleccionando el régimen más apropiado entre los descritos a continuación.

- Pacientes con insuficiencia renal crónica, o pacientes sin riesgo conocido de hemorragia – Estos pacientes requieren normalmente pocos ajustes de la dosis, y por lo tanto la monitorización frecuente de los niveles de anti-Xa no es necesaria para la mayoría de los pacientes. Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL durante la diálisis.
- Hemodiálisis y hemofiltración hasta un máximo de 4 horas – Se puede administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora, o una inyección IV única en bolo de 5.000 UI.
- Hemodiálisis y hemofiltración por más de 4 horas – Administrar 30 a 40 UI/kg de peso corporal total por inyección de bolo IV, seguido por infusión IV de 10 a 15 UI/kg/hora.
- Pacientes con insuficiencia renal aguda o pacientes con alto riesgo de hemorragia – Administrar 5 a 10 UI/kg de peso corporal total por inyección IV en bolo, seguido por infusión IV de 4 a 5 UI/kg/hora.

Los pacientes sometidos a hemodiálisis aguda, tienen un rango terapéutico más estrecho que los pacientes en hemodiálisis crónica, y se les debe implementar un monitoreo estricto de niveles anti-Xa. Los niveles plasmáticos recomendados están entre 0,2 a 0,4 UI de anti-Xa/mL.

#### Trombopprofilaxis en conjunción con Cirugía

Administrar la dalteparina por vía subcutánea (SC). Generalmente no es necesario monitorizar el efecto anticoagulante. Si se realiza, se deben tomar las muestras durante los niveles plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Las dosis recomendadas producen usualmente niveles plasmáticos pico entre 0,1 y 0,4 UI anti-Xa/mL.

Cirugía general – Seleccione el régimen apropiado de los que se listan a continuación.





- Pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas anteriores a la cirugía y 2.500 UI SC cada mañana en el postoperatorio, hasta movilizar al paciente (generalmente 5 a 7 días o más).
- Pacientes con factores de riesgo adicionales para tromboembolismo (por ej., malignidad) – Administre dalteparina hasta que el paciente se ponga en movimiento (generalmente 5 a 7 días o más).
  - Inicio el día anterior a la cirugía – 5.000 UI SC la noche anterior a la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
  - Inicio el día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
- Cirugía ortopédica (p.e. cirugía de reemplazo de cadera) -Administrar dalteparina hasta por 5 semanas después de la cirugía, seleccionando uno de los regímenes listados a continuación.
  - Inicio preoperatorio: 5.000 UI SC, la noche antes de la cirugía. Después de la cirugía, 5.000 UI SC cada noche.
  - Inicio preoperatorio: El día de la cirugía – 2.500 UI SC dentro de las 2 horas antes de la cirugía y 2.500 UI SC de 8 a 12 horas después, pero no antes de 4 horas después del final de la cirugía. Iniciar el día después de la cirugía, 5.000 UI SC cada mañana.
  - Inicio postoperatorio – 2.500 UI SC 4 a 8 horas después de la cirugía, pero no antes de 4 horas después de finalizada la cirugía. El día después de la cirugía, iniciar 5.000 UI SC cada día.

#### Trombopprofilaxis en Pacientes con Movilidad Restringida

Administrar 5.000 UI de dalteparina subcutáneamente (SC) una vez al día, generalmente durante 12 a 14 días o más, en pacientes con movilidad continuamente restringida. Generalmente no es necesario el monitoreo del efecto anticoagulante.

#### Enfermedad Arterial Coronaria Inestable (Angina Inestable e Infarto Miocárdico sin Elevación-ST)

Administrar dalteparina en dosis de 120 UI/kg de peso corporal total subcutáneamente (SC) cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 10.000 UI/ en 12 horas. A menos que esté contraindicado específicamente, los pacientes también deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg/día). Continuar el tratamiento hasta que el paciente esté clínicamente estable (generalmente 6 días por lo menos), o más si el médico lo considera beneficioso. Después de esto, se recomienda prolongar el tratamiento con una dosis fija de dalteparina, hasta que se efectúe un procedimiento de revascularización (p.e. intervenciones percutáneas [Percutaneous Interventions-PCI] o injerto de puentes coronarios [Coronary artery bypass graft- CABG]). El período de tratamiento total no debe exceder 45 días. La dosis de dalteparina se selecciona según el peso y género del paciente:

- Para mujeres que pesen menos de 80 Kg y hombres que pesen menos de 70 kg, administrar 5.000 UI SC cada 12 horas.
- Para mujeres que pesen por lo menos 80 kg y hombres que pesen por lo menos 70 kg, administrar 7.500 UI SC cada 12 horas.

Generalmente no es necesario monitorear el efecto anticoagulante, pero debe considerarse en poblaciones específicas de pacientes. Las muestras se deben tomar durante los niveles

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



plasmáticos máximos (3 a 4 horas después de una inyección SC). Los niveles pico recomendados están entre 0,5 y 1,0 UI de anti-Xa/mL.

Tratamiento extendido de trombo embolismo venoso (TEV) sintomático para reducir la recurrencia de TEV en pacientes con cáncer

- Mes 1 – Administrar la dalteparina en dosis de 200 UI/kg peso corporal total subcutáneamente (SC) una vez al día, durante los primeros 30 días de tratamiento. La dosis diaria total no debe exceder 18.000 UI al día.
- Meses 2-6 – La dalteparina se debe administrar en una dosis de aproximadamente 150 UI/kg subcutáneamente, una vez al día, usando jeringas de dosis única y la Tabla 1 presentada a continuación.

Tabla 3: Determinación de la Dosificación de los meses 2-6

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina (UI)
≤56	7500
57 a 68	10.000
69 a 82	12.500
83 a 98	15.000
≥99	18.000

Disminuciones de la dosis en trombocitopenia inducida por quimioterapia:

Trombocitopenia – En caso de trombocitopenia inducida por quimioterapia, con recuentos de plaquetas  $<50.000/\text{mm}^3$ , se debe interrumpir la dalteparina hasta que el recuento plaquetario vuelva a estar por encima de  $50.000/\text{mm}^3$ .

Para recuentos de plaquetas entre  $50.000$  y  $100.000/\text{mm}^3$ , la dosis de dalteparina se debe reducir de 17% a 33% de la dosis inicial, dependiendo del peso del paciente (Tabla 2). Cuando el recuento plaquetario se recupere a  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , se debe reinstaurar la dosis completa de dalteparina.

Tabla 2: Disminución de la Dosis de Dalteparina por Trombocitopenia  $50.000-100.000/\text{mm}^3$

Peso Corporal (kg)	Dosis de Dalteparina Programada (UI)	Dosis de Dalteparina Disminuida (UI)	Media de la Dosis Disminuida (%)
≤56	7500	5000	33
57 a 68	10,000	7500	25
69 a 82	12,500	10,000	20
83 a 98	15,000	12,500	17
≥99	18,000	15,000	17

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal – En el caso de insuficiencia renal significativa, definida como un nivel de creatinina  $>3 \times \text{LIN}$ , la dosis de dalteparina debe ser ajustada para mantener un nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (rango 0,5-1,5 UI/mL), medido 4-6 horas después de la inyección de dalteparina. Si el nivel de anti-Xa está por debajo o por encima del rango terapéutico, la dosis de dalteparina se debe aumentar o disminuir, respectivamente, en el contenido de una jeringa y se debe repetir la medición de anti-Xa después de 3-4 nuevas dosis. Este ajuste de la dosis se debe repetir, hasta alcanzar el nivel terapéutico de anti-Xa.

Población pediátrica – No se han establecido la seguridad y eficacia de la dalteparina sódica en niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005233 emitido mediante Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181268157

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.12 REBIF® 44 MCG/0.5ML MULTIDOSIS

Expediente : 20013593  
Radicado : 20191152468  
Fecha : 09/08/2019  
Interesado : Merck S.A.

Composición:  
Cada 1.5mL contiene 132mcg de Interferon Beta 1<sup>a</sup>

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de

- Pacientes con un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, si se han excluido los diagnósticos alternativos y si se determina que presentan un alto riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida.
- Pacientes con esclerosis múltiple en brotes. En los ensayos clínicos, esto se caracterizó por la aparición de dos o más brotes en los dos años previos.

No se ha demostrado su eficacia en aquellos pacientes que presentan esclerosis múltiple secundaria progresiva que dejan de presentar actividad de brotes.

Contraindicaciones:

- Inicio del tratamiento en el embarazo.
- Pacientes con historia de hipersensibilidad conocida al interferón beta natural o recombinante o a alguno de los excipientes.
- Depresión grave activa y/o ideación suicida.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Precauciones y advertencias:

### General

Se debe informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de interferón beta, incluyendo los síntomas del síndrome pseudogripal. Estos síntomas tienden a ser más intensos al comenzar el tratamiento, y disminuyen en frecuencia y gravedad con el tratamiento continuado.

### Microangiopatía Trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, manifestada como púrpura trombótica trombocitopénica (TTP) o síndrome urémico hemolítico (HUS), incluyendo casos fatales. Se reportaron eventos a varios tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con Rebif® NF. Se recomienda el monitoreo de síntomas tempranos, como puede ser nueva aparición de hipertensión, insuficiencia renal y trombocitopenia, en tales casos, se deben realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.

En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

### Depresión e ideación suicida

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes que presentan trastornos depresivos previos o activos, en particular en aquellos con antecedentes de ideación suicida. Se sabe que existe una mayor frecuencia de depresión e ideación suicida en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Rebif® NF que notifiquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida.

Los pacientes que presenten depresión deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Rebif® NF y tratarse de forma adecuada. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Rebif® NF.

### Trastornos convulsivos

Rebif® NF debe administrarse con precaución en pacientes con historia previa de crisis epilépticas, en aquellos que reciben tratamiento con antiepilépticos, en especial si su epilepsia no está convenientemente controlada con antiepilépticos.

### Cardiopatías

Los pacientes que presentan cardiopatías, tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica al inicio del tratamiento con interferón beta-1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con interferón beta-1a pueden alterar a los pacientes que presenten cardiopatías.

### Necrosis en la zona de inyección

En pacientes que utilizan Rebif® NF se ha notificado necrosis en la zona de inyección. Para minimizar el riesgo de necrosis en la zona de inyección se debe recomendar a los pacientes que:

- utilicen una técnica de inyección aséptica.
- alternen las zonas de inyección cada vez que se inyecten.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe revisar periódicamente el procedimiento de auto-administración por el propio paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección.

Si el paciente presenta cualquier rotura de la piel, que pueda estar asociada a hinchazón o drenaje de líquido desde la zona de inyección, se le debe recomendar que consulte a su médico antes de continuar con las inyecciones de Rebif® NF. Si los pacientes presentan múltiples lesiones, se debe suspender el tratamiento con Rebif® NF hasta que se hayan curado. Los pacientes con una única lesión pueden continuar el tratamiento, siempre que la necrosis no sea demasiado extensa.

#### Disfunción hepática

En los ensayos clínicos con Rebif® NF, fue frecuente el aumento asintomático de las transaminasas hepáticas (especialmente la alanina aminotransferasa (ALT)) y el 1-3% de los pacientes presentaron elevación de dichas transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (ULN).

En ausencia de síntomas clínicos, deben controlarse los niveles de ALT antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento y luego periódicamente. Si la ALT aumenta más de 5 veces el ULN, debe considerarse una reducción de la dosis de Rebif® NF, para volver a aumentarla gradualmente cuando se hayan normalizado los niveles enzimáticos. El tratamiento con Rebif® NF debe iniciarse con precaución en pacientes con historia de hepatopatía significativa, evidencia clínica de hepatopatía activa, abuso de alcohol o ALT sérica elevada (>2,5 veces el ULN).

El tratamiento con Rebif® NF debe interrumpirse si aparece ictericia u otros síntomas clínicos de disfunción hepática.

Rebif® NF, como los otros interferones beta, tiene cierto potencial para causar daño hepático grave, incluyendo insuficiencia hepática aguda. El mecanismo de los casos raros de disfunción hepática sintomática no se conoce. No se han identificado factores de riesgo específicos.

#### Alteraciones analíticas

El empleo de interferones puede acompañarse de alteraciones analíticas. La incidencia global de las mismas es ligeramente superior con Rebif® NF 44 que con Rebif® NF 22 microgramos.

Por tanto, además de las pruebas de laboratorio requeridas normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, tras el inicio del tratamiento con Rebif® NF y en ausencia de síntomas clínicos, se recomienda realizar un control de las enzimas hepáticas y un recuento celular, fórmula leucocitaria y determinación de plaquetas a intervalos regulares (1, 3 y 6 meses) y luego periódicamente. Estas determinaciones deben ser más frecuentes cuando se inicie el tratamiento con Rebif® NF 44 microgramos.

#### Trastornos tiroideos

Los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar ocasionalmente alteraciones en la función tiroidea de nuevo diagnóstico o un empeoramiento de las ya existentes. Se recomienda practicar pruebas de función tiroidea en situación basal y, si son anormales, cada 6-12 meses tras el comienzo del tratamiento. Si las pruebas basales son normales, no es necesario repetirlas de forma sistemática, pero deben realizarse si aparecen signos clínicos de disfunción tiroidea.

#### Insuficiencia renal o hepática grave y mielosupresión grave

Se deberá tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre interferón beta-1a en pacientes con insuficiencia renal y hepática graves y en pacientes con mielosupresión grave.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de síndrome nefrótico, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. En caso de aparición de síndrome nefrótico, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.

#### Anticuerpos neutralizantes

Pueden aparecer en el suero anticuerpos neutralizantes (NAb) frente al interferón beta-1a. La incidencia exacta de la formación de anticuerpos todavía no está clara. Los datos clínicos sugieren que, después de 24 a 48 meses de tratamiento con Rebif® NF 22 microgramos, aproximadamente el 24 % y con Rebif® NF 44 microgramos, aproximadamente el 13-14 % de los pacientes presentan anticuerpos en suero frente al interferón beta-1a, de forma persistente. La presencia de anticuerpos atenúa la respuesta farmacodinámica al interferón beta-1a (beta-2 microglobulina y neopterinina). Aunque el significado clínico de la inducción de anticuerpos no se ha dilucidado totalmente, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes se asocia a una reducción de la eficacia sobre los parámetros clínicos y de resonancia magnética. La terapia con interferón deberá ser inmediatamente reconsiderada si se observa una mala evolución clínica asociada a la presencia de anticuerpos neutralizantes persistentes.

El empleo de diversos análisis para detectar los anticuerpos en suero y las diferentes definiciones de “anticuerpos positivos”, limitan la capacidad para comparar la antigenicidad entre distintos productos.

#### Otras formas de esclerosis múltiple

Se dispone de escasos datos de eficacia y seguridad en pacientes con esclerosis múltiple sin capacidad ambulatoria.

Rebif® NF no ha sido investigado aún en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y no se debe utilizar en estos pacientes.

#### Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 2,5 mg de alcohol bencílico por dosis de 0,5 mL. No se debe administrar a bebés prematuros o neonatos. Puede producir reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

La incidencia más alta de reacciones adversas asociadas a la terapia con Rebif® NF está relacionada con el síndrome pseudogripal. Los síntomas pseudogripales tienden a ser más acusados al inicio de la terapia y disminuyen en frecuencia con el tratamiento continuado. Aproximadamente el 70% de los pacientes tratados con Rebif® NF pueden presentar el típico síndrome pseudogripal durante los primeros seis meses tras iniciar el tratamiento.

Aproximadamente el 30% de los pacientes también presentarán reacciones en la zona de inyección, principalmente inflamación leve o eritema. También son frecuentes los incrementos asintomáticos de los parámetros analíticos de función hepática y los descensos de los leucocitos.

La mayoría de las reacciones adversas observadas con IFN-beta-1a suelen ser leves y reversibles, y responden bien a la disminución de la dosis. En caso de presentar efectos adversos graves o persistentes, la dosis de Rebif® NF puede disminuir o interrumpirse temporalmente, a juicio del facultativo.

#### Lista de reacciones adversas

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas presentadas se han identificado en los ensayos clínicos y en los informes después de la comercialización (un asterisco [\*] indica reacciones adversas identificadas durante la vigilancia después de la comercialización). Las siguientes definiciones corresponden a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy frecuentes	≥ 1/10
Frecuentes	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras	<1/10.000
Frecuencia no conocida	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Muy frecuentes:	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Raras:	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica / Síndrome hemolítico urémico*, pancitopenia*.
<i>Trastornos endócrinos</i>	
Poco frecuentes:	Disfunción tiroidea que a menudo se presenta como hipotiroidismo o hipertiroidismo.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Raros:	Reacciones anafilácticas*
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Muy frecuentes:	Elevación asintomática de las transaminasas
Frecuentes:	Elevaciones graves de las transaminasas
Poco frecuentes:	Hepatitis con o sin ictericia*
Raros:	Fallo hepático* (hepatitis autoinmune*)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes:	Depresión, insomnio
Raros:	Intento de suicidio*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Convulsiones*
Frecuencia no conocida:	Síntomas neurológicos transitorios (p.ej., hipoestesia, espasmo muscular, parestesia, dificultad para caminar, rigidez musculoesquelética) que pueden imitar exacerbaciones de esclerosis múltiple*
<i>Trastornos oculares</i>	
Poco frecuentes:	Trastornos vasculares oculares (p. ej., retinopatía, exudados algodonosos y obstrucción de la arteria o vena retiniana)*
<i>Trastornos vasculares</i>	
Poco frecuentes:	Fenómenos tromboembólicos*
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuentes:	Disnea*
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes:	Diarrea, vómitos, náuseas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	Prurito, erupción, erupción eritematosa, exantema maculopapular, alopecia*
Poco frecuentes:	Urticaria*

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





Raros:	Edema de Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reacciones cutáneas tipo eritema multiforme*, síndrome de Stevens-Johnson*
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes:	Mialgias, artralgias
Raros:	Lupus eritematoso inducido por fármacos*
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes:	Inflamación en la zona de inyección, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales
Frecuentes:	Dolor en la zona de inyección, fatiga, escalofríos, fiebre
Poco frecuentes:	Necrosis en la zona de inyección, masa en la zona de inyección, absceso en la zona de inyección, infecciones en la zona de inyección*, aumento de la sudoración*

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raros:	Celulitis en la zona de la inyección*
--------	---------------------------------------

#### Efectos de clases

La administración de interferones se ha asociado a anorexia, vértigo, ansiedad, arritmias, vasodilatación y palpitaciones, menorragia y metrorragia.

Puede producirse un aumento de la formación de autoanticuerpos durante el tratamiento con interferón beta.

#### Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con interferón beta-1a en seres humanos.

Se ha notificado que los interferones disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P-450, en seres humanos y en animales. Debe tenerse precaución cuando se administre Rebif® NF asociado a medicamentos con un estrecho índice terapéutico y cuyo aclaramiento dependa en gran manera del sistema hepático del citocromo P-450, por ejemplo los antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

No se ha estudiado sistemáticamente la interacción de Rebif® NF con los corticoides o la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH). Los ensayos clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir Rebif® NF y corticoides o ACTH durante los brotes.

Vía de administración: Subcutánea

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Posología

El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

##### Inicio del tratamiento

Cuando se inicia por primera vez el tratamiento con Rebif® NF, la dosis debe irse aumentando gradualmente para lograr que aparezca la taquifilaxia (tolerancia) y que así disminuyan las reacciones adversas.

Por lo tanto, es recomendado que:

##### Cartuchos

- 44 microgramos sean administrados tres veces a la semana de la quinta semana en adelante, los que corresponden a 0,5 mL del cartucho de 44 microgramos.

##### Forma de administración

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rebif® NF solución para inyección subcutánea en cartucho está diseñado para uso multidosis con el dispositivo electrónico de inyección RebiSmart®, tras un entrenamiento adecuado del paciente y/o persona encargada de su cuidado.

Para la administración, se deben seguir las instrucciones facilitadas en la sección 7 del inserto y en el manual de instrucciones (Instrucciones de uso) que acompañan a RebiSmart®.

Antes de la inyección y durante 24 horas después de cada inyección, se recomienda la administración de un analgésico antipirético para reducir los síntomas pseudogripales asociados con la administración de Rebif®.

Actualmente, se desconoce el tiempo durante el cual se debe tratar a los pacientes. La seguridad y eficacia de Rebif® NF no se han demostrado durante el período posterior a 4 años de tratamiento. Se recomienda evaluar a los pacientes al menos cada dos años en el periodo de los 4 años siguientes al comienzo del tratamiento con Rebif® NF y que el médico decida entonces de forma individualizada si conviene prolongar el tratamiento durante más tiempo.

#### Cartuchos

Primer episodio desmielinizante (sólo para Rebif® NF 44 µg)

La posología recomendada para los pacientes que han presentado un primer episodio desmielinizante es de 44 microgramos de Rebif® NF, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea.

#### Esclerosis múltiple en brotes

La posología recomendada de Rebif® NF es de 44 microgramos, administrados tres veces por semana por inyección subcutánea. Una dosis más baja de 22 microgramos, administrada también tres veces por semana por inyección subcutánea, se recomienda para los pacientes que no toleran la dosis más alta, según considere el especialista que los trate.

#### Uso pediátrico

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales ni estudios farmacocinéticos en niños ni adolescentes. Sin embargo, los datos publicados limitados sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes de 12 a 16 años tratados con Rebif® NF 22 microgramos, por vía subcutánea, tres veces por semana, es similar al observado en adultos. Se dispone de una información limitada sobre el uso de Rebif® NF en niños menores de 12 años y, por lo tanto, Rebif® NF no debe utilizarse en esta población.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Basado en MDS 9.0 - Revisado 29/02/2016 allegado mediante radicado No. 20191152468
- Instrucciones de Uso Basado en MDS 9.0 - Revisado 29/02/2016 allegado mediante radicado No. 20191152468

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.13 HERCEPTIN® SOLUCIÓN INYECTABLE SC 600mg/5mL

Expediente : 20158417  
Radicado : 20191024864 / 20191122834  
Fecha : 28/06/2019  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 600 mg/5 ml en solución inyectable de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Cancer De Mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);
- después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Contraindicaciones:

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA)

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

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 Herceptin se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos  $\beta$  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 a la infusión mortal. 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 Herceptin por vía i.v. después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

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

## Disfunción cardíaca

### Consideraciones generales

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

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin i.v. o Herceptin

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



s.c.. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

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

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

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

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

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico  $\beta$ . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

#### Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del 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 Herceptin. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (Clase II-IV según la clasificación de



la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

#### Tratamiento adyuvante

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

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin i.v. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin i.v. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>).

#### Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (epirubicina).

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

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

#### Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 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.

#### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- $\alpha$  hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: 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 ( $< 1/10.000$ ), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas

La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

Inmunogenicidad

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del ICMP, el 8,1% (24/296) de las pacientes tratadas con Herceptin i.v. y el 14,9% (44/295) de las tratadas con Herceptin s.c. (vial) desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra el trastuzumab en muestras posteriores al inicio del tratamiento de 2 de 24 pacientes tratados con Herceptin i.v. y de 4 de 44 pacientes tratados con Herceptin s.c. en vial.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





No se sabe qué importancia clínica pueden tener estos anticuerpos, aunque no parece que afectaran negativamente a la farmacocinética, la eficacia —determinada por la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap)— o la seguridad —determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA)— de Herceptin i.v. y Herceptin s.c.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) e hipersensibilidad

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI y RRA —escalofríos o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria— tanto con la formulación i.v. como con la s.c..

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de RRI y RRA de todos los grados varió de unos estudios a otros en función de la indicación, de si el trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia, y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado  $\geq 3$ ) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo de comparación.

En el CMP, la tasa de RRI y de RRA fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab y del 6-50% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (de grado  $\geq 3$ ) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab y del 0,3-5% en el grupo de comparación.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), las tasas de RRI y de RRA fueron comparables y oscilaron entre el 37,2% en el grupo de Herceptin i.v. y el 47,8% en el grupo de Herceptin s.c. Las tasas de RRI y de RRA graves (de grado 3) fueron del 2,0% y 1,7% en los grupos de Herceptin i.v. y Herceptin s.c, respectivamente durante la fase de tratamiento. No se registró ninguna RRI o RRA de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

#### Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) es una reacción adversa a Herceptin frecuente, que se ha asociado a desenlaces mortales. En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección ventricular.

#### Cáncer de mama metastásico

Dependiendo de los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos fundamentales en el CMM fue del 9-12% en el grupo de Herceptin más paclitaxel y del 1-4 % en el grupo tratado sólo con paclitaxel. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En las pacientes tratadas concomitantemente con Herceptin y una antraciclina más ciclofosfamida se registró la mayor tasa de disfunción cardíaca (27%), que fue significativamente superior a la del grupo tratado sólo con una antraciclina más ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, y del 0% en las que recibieron sólo docetaxel. La mayoría de las pacientes (79%) que desarrollaron una disfunción cardíaca en estos ensayos mejoraron con el tratamiento habitual de la ICC.



### Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

En tres ensayos clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en las pacientes que recibieron quimioterapia sola y en las tratadas con Herceptin de forma secuencial después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en las pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, se calculó que la tasa de eventos cardíacos en las pacientes tratadas con AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguidas de paclitaxel) + H (trastuzumab) era del 3,2%, frente al 0,8% en las que recibieron AC→P. No se observó ningún aumento de la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento adicional a los 5 años.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI era, respectivamente, del 1,0%, 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4 según los NCI-CTC) a los 5 años fue del 0,6%, 1,9% y 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se dedujo del aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI hasta el 2,3%, frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos de comparación (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras concluir la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de las pacientes del grupo que recibió tratamiento durante 1 año tras una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y de disfunción ventricular izquierda graves tras 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja, en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente.

En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (Clase III-IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue del 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI  $\geq 50\%$  después del evento) fue evidente en el 71,4% de las pacientes tratadas con Herceptin. Se demostró la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática en el 79,5% de las pacientes tratadas con Herceptin.

Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca tuvieron lugar tras concluir el tratamiento con Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico —determinada mediante la FEVI— no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC→PH: el 18,5% de las pacientes del grupo de AC→PH con una disminución de la FEVI reducida de  $\geq 10\%$  hasta  $< 50\%$ . Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5% de las pacientes que sufrieron una ICC sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticas en el último seguimiento, y en el 90,3% de las que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI.

### Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante- adyuvante)

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el ensayo fundamental MO16432, se administró Herceptin junto con quimioterapia neoadyuvante que incluía 3 ciclos de doxorubicina (dosis acumulada de 180 mg/m<sup>2</sup>). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue del 1,7% en el grupo de Herceptin.

En el ensayo fundamental BO22227, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup>); al cabo de 40 meses (mediana del seguimiento), la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0% en el grupo de Herceptin i.v. y del 0,7% en el grupo de Herceptin s.c. En pacientes de menor peso (<59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de Herceptin s.c. no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI.

#### Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, en la preselección, la mediana del valor de la FEVI fue del 64% (intervalo: 48-90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina más cisplatino (FP) y del 65% (intervalo: 50-86%) en el grupo tratado con Herceptin i.v. más fluoropirimidina y cisplatino (H + FP).

La mayoría de las disminuciones de la FEVI observadas en el estudio BO18255 fueron asintomáticas, con la excepción de un paciente en el grupo que contenía Herceptin, en el que la disminución de la FEVI coincidió con una insuficiencia cardíaca.

Tabla 2: Resumen del cambio de la FEVI respecto al inicio del estudio (estudio BO18255)

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

Tabla 3: Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255)

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

#### Toxicidad hemática

##### Cáncer de mama

La toxicidad hemática es infrecuente tras administrar Herceptin i.v. en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 según la clasificación de la OMS en <1% de las pacientes. Leucopenia No se ha observado ninguna reacción adversa de grado 4 según la clasificación de la OMS. La toxicidad hemática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS aumentó en las pacientes tratadas con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También aumentó la toxicidad hemática en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, en comparación con las que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22%, según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril y septicemia neutropénica también aumentó en las pacientes tratadas con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% en las que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0,4% de las pacientes tratadas con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados respecto al valor inicial, en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

#### Cáncer gástrico avanzado

Los eventos adversos de grado  $\geq 3$  de la clase (SOC) de Trastornos de la sangre y del sistema linfático con una incidencia  $\geq 1\%$  que se notificaron con mayor frecuencia se presentan en la siguiente tabla, por tratamiento ensayado.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4: Eventos adversos de grado  $\geq 3$  notificados frecuentemente en la clase (SOC) de trastornos de la sangre y del sistema linfático

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

El porcentaje total de pacientes que sufrieron un evento adverso de grado  $\geq 3$  según los NCI-CTCAE (versión 3.0) clasificado en esta categoría fue del 38% en el grupo de FP y del 40% en el grupo de FP + H.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras administrar Herceptin i.v. en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se asoció a progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

La toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS se observó con menor frecuencia en las pacientes tratadas con Herceptin i.v. y paclitaxel que en las que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó ningún evento adverso de grado 3-4 según la clasificación de la OMS.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado  $\geq 3$  según los NCI-CTCAE (versión 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. en comparación con los del grupo de F + P (3% y 2%, respectivamente).

Eventos adversos de grado  $\geq 3$  según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) de la clase de los Trastornos hepatobiliares: La hiperbilirrubinemia fue el único evento adverso notificado, y su incidencia no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. que en los del grupo de F + P (1% y <1%, respectivamente).

Diarrea

Cáncer de mama

El 27% de las pacientes tratadas con Herceptin i.v. en monoterapia contra la enfermedad metastásica presentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, principalmente de intensidad leve o moderada, en las pacientes tratadas con Herceptin más paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin presentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, presentaron diarrea de cualquier grado 109 pacientes (37%) del grupo de tratamiento que contenía Herceptin y 80 pacientes (28%) en el grupo de comparación. Usando los criterios de intensidad NCI-CTCAE (versión 3.0), el porcentaje de pacientes que sufrieron diarrea de grado  $\geq 3$  fue del 4% en el grupo de FP y del 9% en el grupo de FP + H.

Infección

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes tratados con Herceptin, se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica o infecciones relacionadas con el catéter.

Cambio del tratamiento de Herceptin i.v por Herceptin s.c. y viceversa:

En el estudio MO22982 se investigó el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin s.c., y viceversa, en pacientes con CMP HER2-positivo, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la infusión de Herceptin i.v. o la inyección de Herceptin s.c. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (en una se utilizó Herceptin s.c. en vial y en la otra Herceptin s.c. en IUSU) usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada 3 semanas: Herceptin i.v. (ciclos 1-4) → Herceptin s.c. (ciclos 5-8), o Herceptin s.c. (ciclos 1-4) → Herceptin i.v. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente Herceptin i.v. y el 79,7% habían estado expuestos anteriormente a Herceptin i.v. como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMP HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin s.c. y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas (<5%) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó ningún evento adverso de grado 4 o 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin s.c. en pacientes con CMP:

En el estudio MO28048, en el que se investigaron la seguridad y la tolerabilidad de Herceptin s.c. como tratamiento adyuvante en pacientes con CMP HER2-positivo que fueron incluidos en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en viales (n = 1.868 pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante) o en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en IUSU (n = 710 pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante), no se observaron nuevos problemas de seguridad. Los resultados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. Además, el tratamiento de pacientes con menor peso corporal con una dosis fija de Herceptin s.c. en el tratamiento adyuvante del CMP no se asoció a un riesgo mayor en cuanto a la seguridad, los eventos adversos y los eventos adversos graves, en comparación con los pacientes con peso corporal mayor.

Poscomercialización

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas después de la comercialización

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

Eventos adversos

La tabla 6 muestra los eventos adversos que históricamente se han notificado en pacientes que han recibido Herceptin. No se ha hallado ningún indicio de una relación causal entre Herceptin y estos eventos, por lo que a efectos de notificación reglamentaria no se los considera eventos que deban esperarse.

Tabla 6: Eventos adversos

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción



No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- $\alpha$  hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

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

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin i.v. o Herceptin s.c.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación s.c., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas.

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyly (trastuzumab emtansina).

Herceptin subcutánea:

Herceptin s.c. no debe usarse para la administración I.V., sino que se administrará exclusivamente mediante inyección s.c.

No es preciso administrar una dosis de carga.

La dosis fija recomendada de Herceptin S.C. es de 600 mg, cada 3 semanas independientemente del peso del paciente.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos 2,5 cm de distancia de la anterior zona de inyección antigua, en piel sana y nunca en lugares donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a la palpación o dura. Si durante el tratamiento con Herceptin S.C. es preciso administrar por vía S.C. otros medicamentos, estos se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

Herceptin s.c. en vial

Cuando se utilice Herceptin s.c. vial, la dosis se administrará durante 2-5 minutos, cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

- Las pacientes con CMM deben ser tratadas con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.

- Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año.

- Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Herceptin i.v. hasta la progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas

Herceptin S.C.:

Si se omite una dosis de Herceptin s.c., se recomienda administrar cuanto antes la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida). El intervalo entre las dosis posteriores de Herceptin s.c. no debe ser inferior a 3 semanas.

Reducción de la dosis

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir la dosis de quimioterapia o mantener su administración.

Pautas posológicas especiales

Ancianos

Los datos indican que la edad no influye en la distribución, el metabolismo y la eliminación de Herceptin. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

Niños y adolescentes

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin pacientes pediátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005892 emitido mediante Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto allegado mediante radicado No. 20191024864
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191024864

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.14 PRIORIX VACUNA INYECTABLE

Expediente : 227593  
Radicado : 20181243209 / 20191117090  
Fecha : 20/06/2019  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

#### Composición:

Cada vial reconstituido (1 dosis por 0.5 mL) contiene virus vivos atenuados antisarampión (cepa Swartz) mayor o igual que  $10^{3.0}$  CCID<sub>50</sub>, virus vivos atenuados antiparotiditis (cepa RIT 4385) mayor o igual que  $10^{3.7}$  CCID<sub>50</sub>, virus vivos atenuado antirubeola (cepa Wistar RA27/3) mayor o igual que  $10^{3.0}$  CCID<sub>50</sub>

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones:

Indicada para la inmunización activa contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

#### Contraindicaciones:

Contraindicada en personas con hipersensibilidad sistémica conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna (para alergia al huevo). Un historial de dermatitis por contacto con la neomicina no constituye una contraindicación.

Contraindicada en personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis o la rubéola.

Contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa, p. ej., infección por VIH sintomático.

Contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

#### Precauciones y advertencias:

Al igual que sucede con otras vacunas, se debe posponer la administración de Priorix en personas que presentan una enfermedad febril severa aguda. No obstante, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

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.

Antes de inyectar la vacuna, habrá que esperar a que se evapore el alcohol u otros agentes utilizados para desinfectar la piel, ya que estas sustancias pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición al sarampión natural.

Los niños menores de 12 meses de edad pudieran no desarrollar una respuesta suficiente contra el componente del sarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





anticuerpos maternos contra el virus del sarampión. Esto no debe impedir el uso de la vacuna en lactantes (< 12 meses), ya que la vacunación puede estar indicada en ciertas situaciones como las que se presentan en las zonas de alto riesgo. En estas circunstancias se debe considerar la revacunación a los 12 meses de edad o posteriormente.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de que se presente una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Los componentes de sarampión y parotiditis de la vacuna se producen en cultivos de células embrionarias de pollo y por lo tanto pueden contener trazas de proteína de huevo. Es posible que las personas con una historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (p.ej. urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad al respirar, hipotensión, o shock) subsecuentes a la ingestión de huevo presenten un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha mostrado que estos tipos de reacciones son muy raros. Los individuos que han experimentado anafilaxia después de la ingestión de huevo deberían ser vacunados con suma cautela, teniendo disponible tratamiento adecuado para anafilaxia en caso de ocurrir tal reacción.

Priorix se debe administrar con precaución a personas con antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas o de convulsiones.

No se ha documentado la transmisión de los virus del sarampión y la parotiditis de sujetos vacunados a contactos sensibles. Se sabe que la excreción faríngea del virus de la rubéola ocurre aproximadamente entre 7 y 28 días tras la vacunación, con una excreción máxima hacia el día 11. Aun así, no existe evidencia de transmisión de este virus excretado a contactos sensibles.

En un número limitado de sujetos se administró Priorix por vía intramuscular. Se obtuvo una respuesta inmune adecuada para los tres componentes de la vacuna.

Priorix no debe administrarse por vía intravascular.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidea y antirrubéolica. En tales casos, el riesgobeneficio de la inmunización con Priorix deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de Priorix en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos (p. ej., sujetos con VIH asintomático).

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicación para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis o rubéola a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis o rubéola.

Reacciones adversas:

En estudios clínicos controlados, fueron monitoreados activamente los signos y síntomas durante un período de seguimiento de 42 días. También se pidió a los vacunados que informaran cualquier evento clínico durante el período de estudio.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un total de aproximadamente 12000 sujetos que recibieron Priorix en ensayos clínicos.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las frecuencias se informan como:

Muy común ( $\geq 1/10$ )/ Común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )/ Poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ )/ Ocasional ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ )/ Muy ocasional ( $< 1/10,000$ )

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Eventos adversos
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Común</b>	<b>Infección del tracto respiratorio superior</b>
	<b>Poco común</b>	<b>Otitis media</b>
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	<b>Poco común</b>	<b>Linfadenopatía</b>
<b>Alteraciones en el sistema inmune</b>	<b>Ocasional</b>	<b>Reacciones alérgicas</b>
<b>Alteraciones en el metabolismo y la nutrición</b>	<b>Poco común</b>	<b>Anorexia</b>
<b>Alteraciones psiquiátricas</b>	<b>Poco común</b>	<b>Nerviosismo, llanto anormal, insomnio</b>
<b>Alteraciones en el sistema nervioso</b>	<b>Ocasional</b>	<b>Convulsiones febriles</b>
<b>Alteraciones oculares</b>	<b>Poco común</b>	<b>Conjuntivitis</b>
<b>Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico</b>	<b>Poco común</b>	<b>Bronquitis, tos</b>
<b>Alteraciones en el sistema gastrointestinal</b>	<b>Poco común</b>	<b>Hipertrofia de la glándula parótida, diarrea, vómito</b>
<b>Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo</b>	<b>Común</b>	<b>Exantema</b>
<b>Alteraciones generales y en el sitio de administración</b>	<b>Muy común</b>	Enrojecimiento en el sitio de la inyección, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (rectal) o $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (axilar/oral)
	<b>Común</b>	Dolor e inflamación en el sitio de la inyección, fiebre $> 39.5^{\circ}\text{C}$ (rectal) o $> 39^{\circ}\text{C}$ (axilar/oral)

En general, fue similar la categoría de frecuencia de las reacciones adversas para la primera y la segunda dosis de la vacuna. La excepción a esto fue el dolor en el sitio de la inyección que fue “Común” después de la primera dosis de la vacuna y “Muy común” después de la segunda dosis de la vacuna.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han informado las siguientes reacciones adicionales asociadas temporalmente con la vacunación con Priorix.

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Eventos adversos
<b>Infecciones e infestaciones</b>	<b>Ocasional</b>	<b>Meningitis, síndrome similar al sarampión, síndrome similar a la parotiditis (incluidas orquitis, epididimitis y parotitis)</b>
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	<b>Ocasional</b>	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Alteraciones en el sistema inmune	<b>Ocasional</b>	Reacciones anafilácticas

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Alteraciones en el sistema nervioso</b>	<b>Ocasional</b>	Encefalitis, cerebelitis, síntomas similares a la cerebelitis (incluidas alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), síndrome de Guillain Barré, mielitis transversa, neuritis periférica
<b>Alteraciones vasculares</b>	<b>Ocasional</b>	<b>Vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y síndrome de Kawasaki)</b>
<b>Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo</b>	<b>Ocasional</b>	<b>Eritema multiforme</b>
<b>Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo</b>	<b>Ocasional</b>	<b>Artralgia, artritis</b>

La administración intravascular accidental puede dar origen a reacciones graves e incluso a un shock. Las medidas inmediatas dependen de la gravedad de la reacción.

En los estudios comparativos, se reportó una incidencia menor, de significancia estadística, de dolor local, enrojecimiento e inflamación con Priorix en comparación con el comparador. La incidencia de las demás reacciones adversas antes enumeradas fue similar en ambas vacunas.

#### Interacciones:

Si se tiene que hacer la prueba de tuberculina, ésta debe realizarse antes o simultáneamente con la vacunación, ya que se ha comunicado que la vacuna de virus vivos de sarampión (y, posiblemente, de parotiditis) puede causar una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Esta anergia puede durar entre 4 y 6 semanas, por lo que la prueba de la tuberculina no deberá realizarse durante ese período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

Se ha demostrado mediante estudios clínicos que Priorix puede administrarse simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o una combinación de ellas: vacuna hexavalente (DTPa-HBV-IPV/Hib), vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina acelular (DTPa), vacuna con contenido reducido de antígeno de difteria, tétanos y tosferina (dTpa), vacuna contra *Haemophilus influenza* tipo b (Hib), vacuna inactivada contra la poliomieltitis (IPV), vacuna contra la hepatitis B (HBV), vacuna contra la hepatitis A (HAV), vacuna antimeningocócica del serogrupo B (MenB), vacuna conjugada antimeningocócica del serogrupo C (MenC), vacuna conjugada antimeningocócica de los serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY), vacuna contra la varicela y vacuna conjugada antineumocócica (PCV).

Además, por lo general, se acepta que la vacuna combinada de sarampión, parotiditis y rubéola puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna oral contra la poliomieltitis (OPV) o las vacunas de difteria, tétanos y tosferina de célula completa (DTPw).

Si Priorix se administra al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Si no se puede administrar Priorix al mismo tiempo que otras vacunas de virus vivos atenuados, se debe dejar un intervalo de por lo menos un mes entre ambas vacunaciones.

En personas que hayan recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión sanguínea, se retrasará la vacunación por lo menos tres meses, puesto que existe la posibilidad de que la vacuna fracase Priorix debido a la adquisición pasiva de anticuerpos contra la parotiditis, el sarampión y la rubéola.



Puede administrarse como una dosis de refuerzo en sujetos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubéola.

Vía de administración:  
Subcutánea, intramuscular

Dosificación y Grupo etario:  
Posología

Se recomienda una dosis única de 0,5 ml de la vacuna reconstituida.

En vista de que los planes de vacunación varían en los diferentes países, el esquema recomendado para cada país deberá estar de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Método de administración

Priorix debe administrarse mediante inyección subcutánea, aunque también puede administrarse por inyección intramuscular en la región deltoidea o en la parte anterolateral del muslo. La vacuna debe administrarse mediante inyección subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (p. ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación). Para obtener las instrucciones acerca de la reconstitución del medicamento antes de su administración, consulte "Instrucciones para el empleo/manejo".

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004466 emitido mediante Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión GDS 014 &GDS015/IPI 10 (09/02/2017)
- Información para prescribir versión GDS 014 &GDS015/IPI 10 (09/02/2017)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.15 HUMAN ALBUMIN 20%

Expediente : 19902443  
Radicado : 20181196099 / 20191108202 / 20191120069  
Fecha : 25/06/2019  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:  
Cada mL contiene 200mg de Albumina Humana

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:  
Aumento de la presión oncótica en caso de deficiencia oncótica.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diluido en forma de solución al 4 – 5 % para sustitución del volumen oncótico con efecto a largo plazo.

Tratamiento de la deficiencia de albúmina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la albúmina o a alguno de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias:

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico (reacción similar a un choque alérgico) requiere la interrupción inmediata de la inyección. En caso de shock, se debe instituir el tratamiento médico estándar para shock.

La albúmina se debe utilizar con precaución en condiciones en las que la hipervolemia (volumen de la sangre aumentado) y sus consecuencias o la hemodilución (dilución de la sangre) podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplos de tales condiciones son:

- insuficiencia cardiaca descompensada (deficiencia del músculo cardiaco grave)
- hipertensión (tensión arterial aumentada)
- varices esofágicas (enfermedad de los vasos de la garganta)
- edema pulmonar
- diatesis hemorrágica (aumento de la tendencia a sangrar)
- anemia grave (deficiencia grave de eritrocitos)
- anuria renal y post-renal (fallo renal)

El efecto osmótico-coloidal de la albúmina humana 200 o 250 g/l es aproximadamente cuatro veces el del plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando se administra albúmina altamente concentrada, se debe tener cuidado para garantizar una hidratación adecuada (suministro de líquido) del paciente. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para protegerles frente a una sobrecarga circulatoria o hiperhidratación (volumen aumentado del agua total del organismo).

Las soluciones de 200 – 250 g/l de albúmina humana son relativamente bajas en electrolitos comparación con las soluciones de 40 – 50 g/l de albúmina humana. Cuando se administra albúmina, se debe controlar el estado de los electrolitos del paciente y se deben dar los pasos adecuados para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.

Las soluciones de albúmina no se deben diluir con agua para inyecciones puesto que esto provocar hemólisis (destrucción de eritrocitos) en los receptores.

Si hay que sustituir volúmenes comparativamente grandes, son necesarios controles de coagulación y hematocrito. Se debe tener cuidado para garantizar la adecuada sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Puede ocurrir hipervolemia si la dosificación y tasa de perfusión no están ajustadas a la situación circulatoria del paciente. A los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea [dificultad al respirar], congestión de la vena yugular), o aumento de la tensión arterial, aumento de la tensión venosa o edema pulmonar, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente.

Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal contiene 125 mmol de sodio por litro. Para ser tenido en consideración por los pacientes que siguen una dieta controlada de sodio.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Embarazo y lactancia

La seguridad de Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal, para uso en el embarazo humano no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados.

Sin embargo, la experiencia clínica con la albúmina sugiere que no son esperables efectos perjudiciales en el curso del embarazo, o sobre el feto y el neonato, particularmente puesto que la albúmina humana es un constituyente normal de la sangre humana. No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para evaluar la seguridad con respecto a la reproducción, el desarrollo del embrión o feto, el trascurso de la gestación y el desarrollo perinatal y postnatal.

## Seguridad frente a virus

Cuando se fabrican medicamentos a partir de sangre o plasma humanos, se ponen en práctica determinadas medidas para evitar transmitir infecciones a los pacientes. Éstas incluyen la selección cuidadosa de los donantes de sangre y de plasma para garantizar que aquellos con riesgo de portar infecciones sean excluidos, y el análisis de signos de virus/infecciones en cada donación y en los bancos de plasma.

Los fabricantes de estos productos también incluyen etapas en la fabricación de la sangre o plasma que pueden activar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmitir una infección no puede ser totalmente excluida. Eso también es válido para cualquier virus desconocido o nuevo o para otros tipos de infecciones.

No existen comunicaciones de infecciones de virus con albúmina fabricada según especificaciones de la Farmacopea Europea mediante procesos establecidos.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se recibe una dosis de Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal, se registre el nombre y número de lote del producto para mantener un registro de los lotes utilizados.

## Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas están basadas en la experiencia post comercialización y han sido observadas muy raramente (<1/10,000 incluyendo comunicaciones de casos únicos):

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Resfriado, fiebre, náuseas, vómito, cefalea, malestar y sofoco.

- Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas alérgicas tales como sarpullido, picor, urticaria, disnea, taquicardia, bradicardia, hipotensión.

Estas reacciones podrían en casos individuales llegar tan lejos como un shock potencialmente mortal.

Las reacciones leves normalmente desaparecen rápidamente después de que la velocidad de perfusión se haya reducido o se haya detenido la perfusión. En caso de reacciones graves (p.ej. choque anafiláctico) la perfusión se debe interrumpir inmediatamente e instituir el tratamiento adecuado.

En cuanto a la seguridad con respecto a agentes trasmisibles, ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

## Interacciones:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos.

#### Incompatibilidades

La Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal, no se debe mezclar con otros medicamentos (excepto los diluyentes recomendados en la sección "Posología y forma de administración"), sangre entera y eritrocitos envasados.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

La concentración de la preparación de albúmina, la dosificación y la tasa de perfusión se deben ajustar a los requisitos individuales del paciente.

#### Posología

La dosis necesaria depende del tamaño del paciente, la gravedad del trauma o enfermedad y de las pérdidas continuas de líquido y proteínas. Se deben utilizar mediciones de suficiencia del volumen circulante y no los niveles de albúmina plasmática para determinar la dosis necesaria.

Si hay que administrar albúmina humana, se debe controlar regularmente el rendimiento hemodinámico; esto puede incluir:

- tensión arterial y pulso
- presión venosa central
- presión capilar arterial pulmonar
- diuresis
- electrolitos
- hematocrito/hemoglobina

#### Sobredosis

Puede ocurrir hipervolemia si la dosificación y tasa de perfusión son demasiado elevadas. A los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, dificultad al respirar, congestión de la vena yugular), o aumento de la tensión arterial, aumento de la tensión venosa central o edema pulmonar, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y se deben controlar cuidadosamente los parámetros hemodinámicos del paciente.

#### Forma de administración

La albúmina humana se puede administrar por la vía intravenosa, bien sin diluir o tras una dilución en una solución isotónica (p.ej. glucosa al 5 % o cloruro sódico al 0,9 %).

Las soluciones de albúmina no se deben diluir con agua para inyecciones puesto que esto provocar hemólisis en los receptores.

La velocidad de perfusión se debe ajustar de acuerdo con las circunstancias individuales y la indicación.

En intercambios de plasma la velocidad de perfusión se debe ajustar a la velocidad de eliminación.

Si se administran grandes volúmenes, el producto se debe calentar hasta temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su utilización.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No utilizar soluciones que estén turbias o contengan residuos (depósitos/ partículas). Esto puede indicar que la proteína es inestable o que la solución se ha contaminado.

Condición de venta:  
Venta con fórmula médica  
Uso Institucional

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003951 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 2, fecha de revisión de texto Marzo 2008

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.6.16. AVAXIM 160 U

Expediente : 213330  
Radicado : 20181223746 / 20191089411  
Fecha : 14/05/2019  
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:  
Cada 0.5mL de suspensión contiene 160U de Virus de la Hepatitis A inactivado

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Avaxim 160U está indicado para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis a, para la prevención de la infección provocada por el virus de la hepatitis a en adolescentes a partir de 16 años y en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas debido a su empleo durante la fabricación).

Hipersensibilidad tras una inyección previa de la vacuna.

Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda grave.

Precauciones y advertencias:

Como con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una posible reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

AVAXIM 160 U no se ha estudiado en pacientes que presentan inmunidad disminuida.

Se puede producir síncope (desmayo), como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, o incluso antes, de cualquier vacunación especialmente en adolescentes. Puede

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





venir acompañada de varios signos neurológicos como trastornos transitorios de la visión, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar cualquier lesión en caso de desmayo.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia puede inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Se recomienda por lo tanto, esperar la finalización del tratamiento para vacunar o bien, asegurarse de la buena protección del sujeto. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunodepresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada a pesar de que la respuesta inmune pueda ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación. No se ha documentado el efecto de la administración de AVAXIM 160 U durante el periodo de incubación de la hepatitis A. En ese caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por el virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia según la siguiente convención:

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 ( $< 1/10.000$ ), incluidos los casos aislados.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas.

Frecuencia no conocida: síncope vasovagal en respuesta a la inyección.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, disminución del apetito, diarreas, dolores abdominales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: urticaria, erupción asociada o no de un prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgias, artralgias.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia, dolor ligero en el lugar de inyección.

Frecuentes: fiebre leve.

Poco frecuentes: eritema en el lugar de inyección.

Raras: nódulo en el lugar de inyección.

Exploraciones complementarias

Raras: aumento de las transaminasas séricas (ligero y transitorio).

Las reacciones se informaron con menos frecuencia después de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis.

Esta vacuna es igualmente bien tolerada tanto en sujetos seropositivos contra el virus de la hepatitis A, como en sujetos seronegativos.

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. Las tasas de seroprotección no se modifican, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando esta vacuna es administrada sola.

Cuando la administración concomitante se considere necesaria, no debe mezclarse AVAXIM 160 U con otras vacunas en una misma jeringa: las otras vacunas deben administrarse en lugares diferentes con jeringas y agujas diferentes.

Dado que esta vacuna está inactivada, la asociación con otra(s) vacuna(s) inactivada(s) utilizando un lugar de inyección diferente no provoca en general interferencia.

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, pero en dos lugares separados, con una vacuna antitifoídica polisacárida (Typhim Vi) sin que la respuesta inmunitaria de los antígenos a una u otra sea modificada.

Esta vacuna puede ser administrada simultáneamente, pero en dos lugares separados, con la vacuna viva contra la fiebre amarilla.

Esta vacuna puede ser utilizada como refuerzo en personas que hayan sido primovacunadas con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada para los sujetos a partir de los 16 años es de 0,5 ml.

La protección inicial se obtiene tras una sola inyección.

Para obtener una protección a largo plazo contra las infecciones causadas por el virus de la hepatitis A, en adolescentes a partir de los 16 años y adultos, debe administrarse una segunda dosis (refuerzo), preferentemente de 6 a 12 meses después de la primera vacunación, y puede hacerse hasta 36 meses después de la primera vacunación. Se calcula que los anticuerpos anti-VHA tienen una persistencia de varios años (durante más de 10 años) tras la segunda dosis (refuerzo).

Esta vacuna puede administrarse igualmente en dosis de refuerzo de la vacunación contra la hepatitis A en sujetos a partir de los 16 años que hayan recibido una primera inyección con la

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vacuna combinada antitifoidea (polisacarida Vi purificada) y hepatitis A (inactivada) de 6 a 36 meses antes.

Población pediátrica

No procede

Forma de administración

Esta vacuna debe administrarse por vía intramuscular (IM). El lugar de la inyección que se recomienda es la región del deltoides.

Excepcionalmente, se podrá administrar la vacuna por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o con riesgo de hemorragia.

La vacuna no debe administrarse en el músculo glúteo dada la cantidad variable en el tejido graso de esta zona, que puede causar una variabilidad en la eficacia de la vacuna.

No inyectar por vía intravascular: comprobar que la aguja no penetra en un vaso sanguíneo.

No inyectar por vía intradérmica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003953 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

Evaluación farmacológica

Inserto allegado mediante radicado No. 20181223746

Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181223746

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado número 20191131677 del 11/07/2019.**

### 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.7.1 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 MG/16ML

Expediente : 19956001

Radicado : 2016157251 / 20181221853 / 20191140903

Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial (16mL) contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

1. asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).
3. avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (cpnm), no escamoso, irreseccable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.
4. tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.
5. avastin® (bevacizumab) en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio iii con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio iv.
6. avastin (bevacizumab) en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico"
7. avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irreseccable con mutaciones activadoras del gen egfr.

#### Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: o cualquier componente del producto; o productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. avastin está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (snc). Precauciones y advertencias: perforaciones gastrointestinales y fístulas: el tratamiento con avastin puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales). fístula no gastrointestinales: los pacientes tratados con avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. se suspenderá definitivamente la administración de avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con avastin. Hemorragia: en los pacientes tratados con avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento. Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con avastin 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 avastin en caso de hemorragia intracraneal. no hay datos sobre el perfil de toxicidad de avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con avastin, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con avastin sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y avastin simultáneamente. infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado: se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente. hemorragia pulmonar/hemoptisis: los pacientes con cpnm tratados con avastin pueden correr un riesgo de

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 avastin. hipertensión arterial: entre los pacientes tratados con avastin 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 avastin. No hay datos sobre el efecto de avastin 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 avastin. 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 avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva. síndrome de encefalopatía posterior reversible (slpr): en raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (slpr), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de slpr requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (rm). En pacientes con slpr se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de avastin. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el slpr. tromboembolia arterial: en los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con avastin + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con avastin + 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 avastin. El tratamiento de tales pacientes con avastin exige precaución. tromboembolia venosa: los pacientes tratados con avastin pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar. Las pacientes que reciben avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado = 3, se los vigilará estrechamente. insuficiencia cardíaca congestiva: en los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (icc). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a icc sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. la administración de avastin 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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



quimioterápicos mielotóxicos + avastin en comparación con la quimioterapia sola. cicatrización de heridas: avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada. en raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente. proteinuria: en los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con avastin 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 avastin. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de avastin debe suspenderse definitivamente. reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión: los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática. insuficiencia ovárica / fecundidad: avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con avastin de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019028117 respectivamente, con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2019028117 del 09 de Julio del 2019 que niega la modificación al registro sanitario para el producto Avastin Concentrado Para Solución Para Infusión 400mg/16mL, solicitud radicada bajo el No. 2016157251 del 4 de noviembre de 2016, y en consecuencia se sirvan aprobar la información para prescribir e inserto CDS 35.0 de octubre de 2016 del producto Avastin Concentrado Para Solución Para Infusión 400mg/16mL.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.7.2 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/4ML

Expediente : 19956000  
Radicado : 2016157250 / 20181221853 / 20191124489  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:  
Cada vial (4mL) contiene 100mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
2. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (inf).
3. Avastin® en combinación con quimioterapia basada en platino, en primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (cpnm), no escamoso, irreseccable, localmente avanzado, metastásico o recurrente.
4. Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.
5. Avastin® (bevacizumab) en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio iii con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio iv.
6. Avastin (bevacizumab) en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico"
7. Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irreseccable con mutaciones activadoras del gen egfr.

#### Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: o cualquier componente del producto; o productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. avastin está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (snc). Precauciones y advertencias: perforaciones gastrointestinales y fístulas: el tratamiento con avastin puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales). fístula no gastrointestinales: los pacientes tratados con avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. se suspenderá definitivamente la administración de avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con avastin. Hemorragia: en los pacientes tratados con avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento. Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con avastin 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 avastin en caso de hemorragia intracraneal. no hay datos sobre el perfil de toxicidad de avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con avastin, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con avastin sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y avastin simultáneamente. infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado: se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente. hemorragia pulmonar/hemoptisis: los pacientes con cpnm tratados con avastin 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 avastin. hipertensión arterial: entre los pacientes tratados con avastin 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 avastin. No hay datos sobre el efecto de avastin 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 avastin. 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 avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva. síndrome de encefalopatía posterior reversible (slpr): en raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (slpr), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de slpr requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (rm). En pacientes con slpr se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de avastin. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el slpr. tromboembolia arterial: en los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con avastin + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con avastin + 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 avastin. El tratamiento de tales pacientes con avastin exige precaución. tromboembolia venosa: los pacientes tratados con avastin pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar. Las pacientes que reciben avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si ésta es de grado = 3, se los vigilará estrechamente. insuficiencia cardíaca congestiva: en los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (icc). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a icc sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. la administración de avastin 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

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





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 + avastin en comparación con la quimioterapia sola. cicatrización de heridas: avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada. en raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente. proteinuria: en los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con avastin 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 avastin. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de avastin debe suspenderse definitivamente. reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión: los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática. insuficiencia ovárica / fecundidad: avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con avastin de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019023609, con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2019023609 del 11 de Junio del 2019 que niega la modificación al registro sanitario para el producto Avastin Concentrado Para Solución Para Infusión 100mg/4mL, solicitud radicada bajo el No. 2016157250 del 4 de noviembre de 2016, y en consecuencia se sirvan aprobar la información para prescribir e inserto CDS 35.0 de octubre de 2016 del producto Avastin Concentrado Para Solución Para Infusión 100mg/4mL

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.7.3            **INCONTIL 5MG** **INCONTIL 10MG**

Expediente : 20138338 / 20138333  
Radicado :  
2017183288 / 20181268708  
2017183250 / 20181268707

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Succinato de Solifenacina

Cada tableta contiene 10mg de Succinato de Solifenacina

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y el peticionario (Lafrancol S.A.S.) solicita la evaluación de la respuesta al requerimiento numero 1 allegado en la respuesta al Auto No. 2018011949 y Auto No. 2018013068 respectivamente, del trámite de registro sanitario y si la misma soporta la solicitud de registro sanitario del competidor, hoy en estudio bajo el expediente 20138338 (evaluación farmacológica y farmacéutica) se apoya de manera directa o indirecta en la información del innovador expediente 20096230 que hoy cuenta con registro sanitario y protección de datos vigente.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.7.4 XADAGO 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA XADAGO 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20123301

Radicado : 2017019314 / 2017092200 / 20191100043

Solicitud: El Grupo de Apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la solicitud del interesado Zambom Colombia S.A. en retirar el segundo párrafo del ítem indicaciones del concepto emitido en Acta 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3:

No se recomienda en monoterapia. No hay estudios clínicos que demuestren ventaja terapéutica del producto frente a otros coadyuvantes disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Parkison.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.7.5 PRALUENT (AUDIENCIA)

Radicado : 20191050562

Fecha : 19/03/2019

Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de octubre de 2019 al interesado Sanofi Aventis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto PRALUENT (Acta No. 12 de 2019, numeral 3.4.2.1).

### 3.7.6 ESKETAMINA (AUDIENCIA)

Radicado : 20191070869

Fecha : 15/04/2019

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Janssen Cilag S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de octubre de 2019 al interesado Sanofi Aventis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto PRALUENT (Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1).

### 3.7.7 BEVACIZUMAB PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE (AUDIENCIA)

Radicado : 20191080619  
Fecha : 02/05/2019  
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de octubre de 2019 al interesado Laboratorios La Santé S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto PRALUENT (Acta No. 12 de 2019, numeral 3.8.2., Acta No. 02 de 2019, numeral 3.2.3).

### 3.7.8 VACUNAS ESTACIONARIAS

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los lineamientos establecidos por OMS con respecto a la composición de vacunas de influenza a ser usadas en el período invernal 2020 PARA EL HEMISFERIO SUR. Es decir, que las vacunas trivalentes contra influenza usadas en la siguiente estación invernal deberán contener:

- Un virus del tipo A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09
- Un virus del tipo A/South Australia/34/2019 (H3N2)
- Un virus del tipo B/Washington/02/2019-like (B/Victoria lineage)

Para las vacunas tetravalentes que contienen dos virus de influenza B deben contener los tres virus anteriores y:

- Un virus del tipo B/Phuket/3073/2013-like (B/Yamagata lineage)

### 3.7.9 GAMO ®

Expediente: 20038763  
Radicado: 2017030103 / 20181162790  
Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección De Medicamentos Y Productos Biológicos

Composición:  
Cada tableta recubierta gastrorresistente contiene 20mg de s-pantoprazol sódico trihidrato equivalente s-pantoprazol

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta enterica con película

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acerca de la solicitud del titular del registro sanitario, allegada mediante alcance No. 20181162790 del 14/08/2018, donde expresa que se autorice el cambio de la denominación genérica del principio activo s-pantoprazol sódico trihidrato equivalente s-pantoprazol a levopantoprazol, teniendo en cuenta la información farmacológica allegada y la utilidad y ventaja terapéutica de dicha sal.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.7.10 ABCERTIN®

Expediente : 20118253  
Radicado : 20191158906 / 20191152315  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos conceptuar sobre los siguientes puntos:

- En el evento que el INVIMA considere que las anteriores observaciones generen una duda razonable sobre la seguridad, calidad y eficacia sobre el producto Abcertin® con principio activo Imiglucerasa, y de acuerdo con el artículo 26 del Acuerdo 7 de 2017 del Consejo Directivo del INVIMA se solicita realizar una revisión de la información técnico-científica aquí aportada, y de considerarlo procedente se solicite a la Sala Especializada de Medicamentos de Síntesis Química y Biológica de la Comisión Revisora del INVIMA una nueva revisión de la evaluación farmacológica aprobada a través de las Actas 8 y 12 de 2018.

- En caso que no exista una nueva revisión de la información de evaluación farmacológica del producto ABCERTIN® con principio activo Imiglucerasa, se solicita a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos que en la fase de Evaluación Farmacéutica y Legal, se tengan en cuenta los argumentos aquí expuestos, y en el evento que se considere que existe una duda razonable sobre la seguridad, calidad y eficacia sobre el producto Abcertin® con principio activo Imiglucerasa exista un pronunciamiento al respecto sobre la autorización del Registro Sanitario.

- De acuerdo con los argumentos expuestos, en los que se aclaró que es indispensable hacer una diferencia de los productos con sustancia activa Imiglucerasa en su denominación, se solicita, en caso que el registro sanitario del medicamento Abcertin® se conceda, que se realice una distinción en la norma farmacológica en la denominación de la sustancia activa al ser las dos sustancias diferentes en el perfil de glicosilación, contenido de  $\beta$ -glucocerebrosidasa no humana, la oxidación y otros parámetros. Para ello se sugiere la utilización de un prefijo (generalmente letra griega) que permita claramente identificar su origen y con ello un seguimiento farmacológico.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance al derecho de petición mediante radicado No. 20191209500 del 24/10/2019.

### 3.8 ACLARACIONES

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### 3.8.1 IRTAL 20 MG TABLETAS

Expediente : 20065416  
Radicado : 2017091017 / 20191045091  
Interesado : GrssqDmpb

Composición:  
Cada tableta recubierta contiene 20mg de Tadalafilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.1, respecto al llamado a revisión de oficio para los productos que contienen el principio activo Tadalafilo, para saber específicamente a que productos les aplica el llamado, ya que revisada las base de RS se encuentra que en su mayoría tienen muchas presentaciones comerciales, solo 3 productos tienen una sola presentación, de 1 o de 4 tabletas, y si se busca asegurar la posología considero más relevante evaluar si las tabletas son ranuradas con fines de dosificación, porque un producto puede tener muchas presentaciones pero no son ranuradas, resulta más difícil asegurar la posología.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.8.2 SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 µg/Dosis

Expediente : 19918906  
Radicado : 20191187150  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición:  
Cada dosis contiene 160 µg Budesonida micronizada + 4.5 µg de fumarato de formoterol dihidratado.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.7, respecto a:

1. En cuanto al concepto emitido en Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.7 sobre la solicitud de extender la indicación "... a partir de los 12 años de edad, para cualquier severidad del asma para lograr un control general, incluida la prevención y el rescate de los síntomas, y para reducir el riesgo de exacerbaciones, Symbicort® Turbuhaler® es adecuado para cualquier severidad del asma en la que el uso de corticosteroides inhalados es apropiado", el interesado solicita una aclaración, considerando:

La declaración de la Comisión Revisora hace referencia al hecho de que no hay pruebas suficientes de las ventajas de la asociación frente a la monoterapia, y de la terapia de rescate de SABA vs. LABA para las crisis asmáticas. El interesado está de acuerdo con esta

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



afirmación; sin embargo, en la presentación de la referencia no solicitaron dicha indicación, ya que la indicación solicitada era:

Symbicort® Turbuhaler® está indicado en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años) para tratamiento del asma para lograr su control general, incluyendo la prevención y rescate de los síntomas, como también la reducción del riesgo de exacerbaciones.

Symbicort® Turbuhaler® es adecuado para cualquier severidad del asma, cuando sea apropiado el uso de corticosteroides inhalados”.

Por lo tanto, el interesado solicita que se aclare esta declaración en el sentido de extender la justificación teniendo en cuenta la solicitud presentada. También es importante recordar que Symbicort es un producto combinado que contiene Budesonida y Formoterol, lo que está en línea con el concepto establecido en las pautas GINA, y es con el objetivo de evitar inhalar un SABA solo. Se prefiere usar siempre un broncodilatador junto con un ICS, con el fin de reducir la inflamación y al mismo tiempo proveer broncodilatación.

2. Con respecto a la inclusión de esta nueva indicación en otras pautas y por otras agencias, es de resaltar que, aunque actualmente la guía GINA es la guía más sólida que respalda esta indicación, GINA fue lanzada en 1993 en colaboración con el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre, los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU y la Organización Mundial de la Salud.
3. El concepto también menciona que ninguna otra agencia incluye esta asociación; sin embargo, es de señalar que la indicación solicitada ya ha sido aprobada por las agencias de Australia, Brasil, Nueva Zelanda y Rusia, y actualmente está siendo revisada por otras más.
4. Del mismo modo, el interesado solicita a la Comisión Revisora que se pronuncie sobre las otras solicitudes manifestadas, en las que se proporcionaron datos que apoyan la eliminación de la restricción contenida en la información para prescribir actualmente aprobada, con respecto al uso preventivo de Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg/Dosis y una indicación extendida para el uso de Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg/Dosis para prevenir la broncoconstricción, con evidencia en estudios sobre broncoconstricción inducida por alérgenos o por el ejercicio, solicitada en la sección Posología y Método de Administración, con la siguiente redacción:

“...Symbicort es administrado a necesidad para el alivio de los síntomas del asma cuando ocurran, y para prevenir la broncoconstricción inducida por alérgenos o por ejercicio (o para prevenir síntomas en aquellas circunstancias reconocidas por el paciente como precipitantes de un ataque de asma). El componente formoterol en Symbicort Turbuhaler provee inicio rápido de acción (dentro de 1-3 minutos) con broncodilatación prolongada (al menos 12 horas después de una sola dosis) en obstrucción reversible de las vías aéreas. Se debe recomendar a los pacientes que siempre tengan Symbicort disponible para el alivio de los síntomas...”

Esto se solicita dado que en la declaración de la Comisión Revisora se refieren a estudios comparativos con monoterapia con esteroides inhalados, donde indica que “...no encuentra suficiente evidencia clínica de las ventajas de la asociación frente a la monoterapia con Budesonida, y las ventajas de usar un SABA versus un LABA como terapia de rescate para crisis asmáticas” y no se pronuncian sobre los resultados disponibles en 2 estudios realizados por AstraZeneca que evaluaron la eficacia de Symbicort en la prevención de la hiperactividad inducida por el ejercicio. De forma similar, uno de los estudios evaluó los efectos de Symbicort 160/4.5 µg/inhalación (2 inhalaciones) administradas en 7 días consecutivos cuando se expusieron dosis bajas de alérgenos. Dos estudios de apoyo adicionales, patrocinados por investigadores evaluaron las propiedades broncoprotectoras de Symbicort en dosis única

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(320/9 µg/inhalación) y en dosis repetidas (160/4.5 µg/inhalación [2 inhalaciones] dos veces al día [bid]). Los datos y los estudios de apoyo para levantar la restricción del asma inducida por el ejercicio y la nueva dosis propuesta para el uso de Symbicort “según necesidad” para la prevención de la broncoconstricción inducida por alérgenos se incluyen en la presentación de referencia, la Comisión Revisora no se pronunció sobre estos estudios y la aplicación correspondiente.

5. Por otro lado, la Comisión Revisora no emitió concepto en cuanto a lo relacionado con las actualizaciones propuestas para las contraindicaciones, advertencias y precauciones, interacciones, efectos indeseables, ni al nuevo inserto a pacientes y la eliminación del inserto profesional.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la sala especializada moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos de la comisión revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.**

### 3.8.3 SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 µg/Dosis

Expediente : 19918906  
Radicado : 20181241621 / 20191093345 / 20191108141  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada dosis contiene 160 µg Budesonida micronizada + 4.5 µg de fumarato de formoterol dihidratado.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1, respecto a:

- Aclarar si con base en la justificación provista en el radicado No. 20181241621 de 23 de Noviembre de 2018, podemos entender que la comisión revisora está de acuerdo con la eliminación del texto del Acta No. 02 de 2017, numeral 3.6.7 de la sección de interacciones, dado que no hubo un pronunciamiento al respecto.
- Aclarar si el requerimiento incluido en el acto administrativo (Auto No. 2019005548 de 16 de Mayo, Anexo 5) que solicitó incluir el texto del Acta No. 02 de 2017, numeral 3.6.7 en la sección de advertencias y precauciones es procedente para el producto Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg/Dosis (Budesonida / Fumarato de formoterol) dado que dicho llamado a revisión de oficio fue omitido específicamente para los productos que contenían cobicistat y ritonavir.
- En caso que proceda la inclusión de dicho texto, por favor aclarar si este texto debe ser incluido en la sección de interacciones o en precauciones y advertencias.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la sala especializada moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos de la comisión revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.**

### 3.8.4 PREMARIN® CREMA VAGINAL

Expediente : 229367  
Radicado : 20181155136

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición:

Cada 100 g de crema contienen 62,5 mg de Estrógenos conjugados

Forma farmacéutica: Crema Vaginal

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 08 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.6.1, respecto al texto:

“Adicionalmente, revisando el estado del arte referido a los mecanismos de obtención, producción y comercialización del producto de la referencia, el buen conocimiento que existe para minimizar riesgos en producción, historial de uso, además de los enfoques de otras agencias regulatorias, la Sala aclara que los estrógenos conjugados serán considerados como medicamentos convencionales para asuntos de registro. Por tanto, deberán presentarse a evaluación farmacológica únicamente cuando se trate de una modificación de concentración, forma farmacéutica, indicación o posología”

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la sala especializada moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos de la comisión revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.8.5**            **VONCENTO 250UI/600UI**  
**VONCENTO 500UI/1200UI**  
**VONCENTO 1000 UI/ 2400 UI**  
**VONCENTO 500 UI/1200UI**

Expediente : 20083831 / 20114158 / 20114159 / 20114160

Radicado : 20191113567 / 20191113568 / 20191113572 / 20191113575

Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada vial por 5mL contiene nominalmente Factor VIII 250UI y factor de Von Willebrand Humano 600UI

Cada vial por 10mL contiene nominalmente Factor VIII 500UI y factor de Von Willebrand Humano 1200UI

Cada vial contiene nominalmente Factor VIII 1000UI y factor de Von Willebrand Humano 2400UI

Cada vial por 5mL contiene nominalmente Factor VIII 500UI y factor de Von Willebrand Humano 1200UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si se solicitó aprobación del documento Información para prescribir por parte del interesado.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.5.2., en el sentido de señalar que el documento Información para prescribir Versión 2 Basado en CCSI versión 5.0 fecha de revisión de texto Junio 2019 no fue solicitado en aprobación

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





por el interesado y no se allega en la documentación mencionada; por tanto, dicho documento no esta aprobado.

### 3.8.6 GENOTROPIN 5.3MG (16 U.I.) POLVO PARA INYECCION

Expediente : 228038  
Radicado : 20191189346  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 16 UI de Compartimiento I: Somatropina 5.3 Mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Solicitud: El Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar las tablas 1, 3, 4, 6, 7 con información de dosificación y reacciones adversas del producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información de las tablas aparece incompleta porque se ocultaron involuntariamente las columnas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.6., en el sentido de señalar que la información de dosificación y reacciones adversas del producto de la referencia son como aparecen a continuación:

**Dosificación y Grupo etario:**

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipotrofia.

**Tabla 1. Recomendaciones de Dosis para Pacientes Pediátricos**

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	IU/kg de peso corporal	mg/m <sup>2</sup> superficie corporal	IU/m <sup>2</sup> superficie corporal
Deficiencia de la hormona del crecimiento	0.025– 0.035	0.07 – 0.10	0.7 – 1.0	2.1 – 3.0
Síndrome de Turner	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Insuficiencia renal Crónica	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader-Willi	0.035	0.10	1.0	3.0
Tamaño pequeño para la edad gestacional	0.035– 0.067	0.10 – 0.20	1.0 – 2.0	3.0 – 6.0

### Recomendaciones de Dosis para Pacientes Adultos con Deficiencia de la Hormona de Crecimiento

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial recomendada es 0.15 a 0.30 mg (0.45 a 0.90 IU) por día. La dosis final se debe titular individualmente según sea necesario en relación a la edad y el género. La dosis diaria de mantenimiento rara vez excede 1.3 mg (4 IU) por día. Las mujeres podrían requerir dosis mayores que los hombres. Debido a que la producción fisiológica normal de la hormona de crecimiento disminuye con la edad, los requerimientos de dosis podrían reducirse. Se podría utilizar la respuesta clínica, efectos secundarios, y determinación de IGF-I en suero como guía para la titulación de dosis.

**Reacciones adversas:**

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos tales como edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

**Lista tabulada de reacciones adversas**

Las tablas 2-7 muestran las reacciones adversas clasificadas según sistema de órganos y frecuencia para niños y adultos separadamente, usando la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10000$ ); desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada condición indicada.

**Tabla 2: Estudios clínicos en niños con Deficiencia en la Hormona de Crecimiento Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a secreción inadecuada de la hormona del crecimiento**

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Infrecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy Raro $< 1/10000$	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)			Leucemia*			
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Reacción en el sitio de inyección*					Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre*

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



\*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

**Tabla 3: Estudios clínicos en niños con Síndrome Turner  
Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Turner**

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes)						Leucemia <sup>†</sup>
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia <sup>‡</sup> Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia <sup>‡</sup>					Mialgia <sup>‡</sup> Rigidez Musculoesquelética <sup>‡</sup>
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración						Edema periférico <sup>‡</sup> Reacción en el sitio de inyección <sup>‡</sup>
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre <sup>‡</sup>

\*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.



**Tabla 4: Estudios clínicos en niños con Insuficiencia Renal Crónica  
Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Insuficiencia Renal Crónica**

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia <sup>†</sup>
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia <sup>*</sup> Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						Artralgia <sup>*</sup> Mialgia <sup>*</sup> Rigidez Musculoesquelética <sup>*</sup>
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección <sup>‡</sup>				Edema periférico <sup>*</sup>
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre <sup>§</sup>

\*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

**Tabla 5: Estudios clínicos en niños con PEG  
Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a nacer pequeños para su edad gestacional**



Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 ‡ <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia <sup>†</sup>
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia <sup>‡</sup> Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia <sup>‡</sup>			Mialgia <sup>‡</sup> Rigidez Musculoesquelética *
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección <sup>§</sup>				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre <sup>‡</sup>

\*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

† Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

**Tabla 6: Estudios clínicos en niños con SPW**

**Tratamiento a largo plazo y mejora en la composición corporal en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Prader-Willi**



Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente > 1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia <sup>†</sup>
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna				
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Edema periférico*				Reacción en el sitio de inyección <sup>‡</sup>
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre <sup>‡</sup>

\*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 7: Estudios clínicos en adultos con DHC

Tratamiento de Reemplazo en Adultos con Deficiencia en la Hormona del Crecimiento



Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia*				Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*				
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*					Reacción en el sitio de inyección <sup>§</sup>
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre <sup>‡</sup>

\*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

Se han reportado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños.

Se ha reportado que la somatropina reduce niveles séricos de cortisol. Se desconoce el significado clínico.

Se han reportado raros casos de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

En la experiencia post-comercialización se han reportado raros casos de muerte repentina en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal.

Se han informado deslizamiento de la epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se han observado relaciones causales con la somatropina.

### 3.8.7 TOXINA BOTULINICA TIPO A

Radicado : 20191152626

Interesado : Grupo de apoyo de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de las indicaciones aprobadas para el principio activo Toxina Botulínica, teniendo en cuenta la siguiente información:

Actualmente, se encuentran aprobados los siguientes productos que contienen Toxina Botulínica, sin tener aprobadas indicaciones para uso proctológico:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1. SIAX® (Toxina Botulínica tipo A purificada de Clostridium Botulinum Cepa Hall)
2. BOTOX® BTX-A® 50 (Toxina Botulinica tipo A)
3. BOTOX® 200 U (Toxina Botulínica tipo A)
4. MAGNION® 100 U
5. MAGNION® 200 U

Así mismo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, aprobó mediante concepto emitido en Acta No. 03 de 2013 en el numeral 3.1.3.24 la siguiente información para el principio activo Toxina Botulínica tipo A respecto al uso proctológico: Proctología: fisura anal.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.8.8. SPINRAZA® 12 mg/5ml SOLUCIÓN INYECTABLE (NUSINERSEN)

Interesado: Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el alcance del grupo etario de la indicación del medicamento de la referencia.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos aclara los conceptos de las Actas No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.9 y Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6, en el sentido de indicar que el grupo etario mencionado en dichas actas incluye pacientes que no hayan cumplido los 7 años.

De la misma manera aclara el requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2019, numeral 3.4.1.6, el cual figurará de la siguiente manera

Con respecto a la ampliación del grupo etario de 7 a 18 años, el interesado debe enviar estudios adicionales que justifiquen el beneficio del inicio de la terapia a partir de los 7 años puesto que los estudios presentados corresponden a estudios abiertos de extensión con pacientes mayores de 6 años que venían siendo tratados en los estudios iniciales antes de cumplir los 6 años, si bien el estudio CHERISH tenía como criterio de inclusión niños de 6 meses a 12 años, solo ingresaron niños de 2 a 9 años y los que eran mayores de 6 años solo fueron el 16% sin que se observe un beneficio claro en este subgrupo. Sin embargo, la sala aclara que los pacientes que reciban el tratamiento desde antes de los 6 años y tengan una respuesta adecuada podrán seguir siendo tratados.

Así mismo, en cuanto a la eliminación de la continuidad del tratamiento de las indicaciones, la Sala considera que es una condición de la indicación y por tanto se debe mantener.

Siendo las 16:00 del día 24 de octubre de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018





La salud  
es de todos

Minsalud

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ANA MARIA PEDROZA PASTRANA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEMNNIMB

---

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO**  
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018