COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 04 DE 2018

SESIÓN ORDINARIA

16, 17, 18 y 19 DE ABRIL DE 2018

1. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
- **3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS**
- **3.1.2 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- **3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS**
- **3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS (REGISTRO SANITARIO NUEVO)**
- **3.2.3 RENOVACIONES**
- **3.2.4 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
- **3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN**

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Jose Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodriguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Johanna Andrea Garcia Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramirez Pedreros
Mayra Alejandra Gómez Leal
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1 LYNPARZA® 100 mg TABLETAS
LYNPARZA® 150 mg TABLETAS

Expediente : 20138931
Radicado : 2017188897 / 20181028779
Fecha : 16/02/2018
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

- Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA HER2-negativo que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:
Toxicidad hematológica
Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser ≤ grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento
Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

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

Neumonitis

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

Toxicidad embriofetal

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

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

Lactancia materna

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

Interacciones con otros productos medicinales

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

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Reacciones adversas:

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

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

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

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	**Término de MedDRA**	**Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)**	**Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto**
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia[a]	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia[a]	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia[a]	Frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia[a]	Frecuentes	Frecuentes

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Rash[a]	Frecuentes	-
	Hipersensibilidad[a]	Infrecuentes	-
	Dermatitis[a]	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos[a]	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina	Frecuentes	Infrecuentes
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

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

medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

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

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

Otros hallazgos de laboratorio

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

Náuseas y vómito

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

pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de las pacientes.

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

Efecto de otros medicamentos sobre olaparib

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

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

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

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

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

El modelado PBPK ha mostrado que los inductores moderados de CYP3A reducirán aproximadamente un 60% el AUC de olaparib y, por lo tanto, no se

recomienda el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A tales como, pero no limitados a bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina con Lynparza. Si se debe coadministrar un inductor moderado de CYP3A, el médico formulador desde estar consciente de un potencial de reducción de la eficacia de Lynparza

Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

Interacciones con CYP
Se han demostrado in vitro la inducción e inhibición de CYP3A4, aunque simulaciones de PBPK y datos clínicos sugieren que el efecto neto de olaparib in vivo es una inhibición débil de CYP3A. Por consiguiente, se debe tener precaución cuando se combinen sustratos o sustancias de CYP3A sensibles con un margen terapéutico estrecho (por ej., simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergot, fentanil, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina) con Lynparza. Se recomienda monitoreo clínico apropiado para pacientes que estén recibiendo sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho concomitantemente con Lynparza.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ajustes de la dosis

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

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

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

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

Poblaciones especiales de pacientes

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para paciente: Fuente: Doc ID-003784769 V 1.0 Basado en: CPIL 7 Julio 2017.
- Información para prescribir Clave 2-2018. Fecha de preparación de la versión: febrero 2018
- Inserto Profesional: Fuente: Doc ID-003784772 V1.0. Basado en: CDS 7 Julio 2017

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

- **Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con tres o más líneas de tratamiento.**

En cuanto a las contraindicaciones se ajustan las aprobadas en el Acta No. 05 de 2017 SEMNNIMB Segunda Parte, numeral 3.4.2., de la siguiente manera:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis

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

iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

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

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

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

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información

sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

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

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

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Reacciones adversas:

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

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

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados

según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); infrecuentes (≥1/1,000 a <1/100); raras (≥1/10,000 to <1/1000); y muy raras (<1/10,000) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia[a]	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia[a]	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia[a]	Frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia[a]	Frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Rash[a]	Frecuentes	-
	Hipersensibilidad[a]	Infrecuentes	-
	Dermatitis[a]	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos[a]	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Estomatitis	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina	Frecuentes	Infrecuentes
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

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

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

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

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

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

Efecto de otros medicamentos sobre olaparib

Inhibidores potentes y moderados de CYP3A
Las CYP3A4/5 son isoenzimas responsables principalmente de la eliminación metabólica de olaparib. La coadministración de olaparib con un inhibidor potente de CYP3A (itraconazol) incrementó un 42% la Cmax de

olaparib y aumentó un 170% el AUC. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de itraconazol, como también otros inhibidores potentes de CYP3A tales como, pero no limitados a telitromicina, claritromicina, inhibidores de proteasa reforzados con ritonavir o cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir y telaprevir con Lynparza

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

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

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

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

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

Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

Interacciones con CYP
Se han demostrado in vitro la inducción e inhibición de CYP3A4, aunque simulaciones de PBPK y datos clínicos sugieren que el efecto neto de olaparib in vivo es una inhibición débil de CYP3A. Por consiguiente, se debe tener precaución cuando se combinen sustratos o sustancias de CYP3A

sensibles con un margen terapéutico estrecho (por ej., simvastatina, cisaprida, ciclosporina, alcaloides ergot, fentanil, pimozida, sirolimus, tacrolimus y quetiapina) con Lynparza. Se recomienda monitoreo clínico apropiado para pacientes que estén recibiendo sustratos de CYP3A con un margen terapéutico estrecho concomitantemente con Lynparza.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ajustes de la dosis

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

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

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

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

Poblaciones especiales de pacientes

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

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

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

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve (clasificación A de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático moderado o severo considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estas pacientes

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

La Sala hace extensivo el concepto emitido respecto a la protección de datos del Acta No. 05 de 2017 SEMNNIMB Segunda Parte, numeral 3.4.2 a la información que soporta la nueva indicación.

En cuanto al Plan de gestión del riesgo (PGR) cumple en general con los parámetros establecidos. Una vez se de inicio a la comercialización del producto en el país, se solicita allegar al grupo de farmacovigilancia el PSUR/PBRER en los tiempos establecidos por Invima y actualizar el PGR en el momento en el que haya algún cambio post-comercialización, en la información de seguridad del producto, allegando la nueva versión al mismo grupo.

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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.1.1.2 ZAVICEFTA® 2 g/0,5 g POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20133655
Radicado : 2017133582 / 20181009042
Fecha : 19/01/2018
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada vial contiene ceftazidima (como pentahidrato) equivalente a 2g y avibactam (como sal sódica) equivalente a 0,5g.

Forma farmacéutica: Polvo para solución para infusión

Indicaciones: Zavicefta® está indicado en adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infección intra-abdominal complicada (IIAc)
- Infección del tracto urinario complicada, incluyendo pielonefritis (ITUc)
- Neumonía adquirida en el hospital (NHA), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV)
- Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas

Se deben considerar disposiciones oficiales relativas al uso adecuado de agentes antibacterianos. Para el tratamiento de IIAc utilizar en combinación con metronidazol

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

Hipersensibilidad a las cefalosporinas.

Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente β-lactámico (por ejemplo, penicilinas, monobactams y carbapenems).

Precauciones y advertencias: Advertencias: En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con Zavicefta® debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas.

Es importante considerar colitis y colitis pseudo-membranosa asociadas a agentes antibacterianos en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zavicefta®. Se debe considerar la interrupción del tratamiento

con Zavicefta® y la administración de un tratamiento específico para Clostridium difficile.

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo furosemida) puede afectar de manera desfavorable la función renal.

El uso prolongado puede dar como resultado el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles (por ejemplo enterococos, hongos), que pueden requerir interrupción del tratamiento u otras medidas apropiadas.

Precauciones: Antes de comenzar el tratamiento, se ha de establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente β-lactámico.

Se debe tener precaución si se administra ceftazidima-avibactam a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes β-lactámicos.

La Ceftazidima y el avibactam se eliminan a través de los riñones, por lo que la dosis debe reducirse según el grado de insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados por seguridad y eficacia.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes ocurridas en ≥5% de los pacientes tratados con Zavicefta® fueron la seroconversión en la prueba de Coombs directo, náuseas y diarrea. Estas fueron generalmente leves o moderadas en intensidad. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad a través de las indicaciones.

Interacciones: El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida) puede afectar de manera adversa la función renal.

El cloranfenicol es antagónico in vitro con ceftazidima y otras cefalosporinas. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida, pero si se propone la administración concurrente de ceftazidima-avibactam con cloranfenicol, la posibilidad de antagonismo debe ser considerada.

Avibactam mostró una inhibición no significativa de las enzimas del citocromo P450. Avibactam y ceftazidima no mostraron inducción del citocromo P450 in vitro en el rango de exposición clínicamente relevante. Avibactam y ceftazidima no inhiben los principales transportadores renales o hepáticos en el rango de exposición clínicamente relevante, por tanto, el potencial de interacción fármaco-fármaco a través de estos mecanismos se considera bajo.

In vitro, Avibactam es un sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3 que podrían contribuir a la captación activa desde el compartimiento de sangre y, de esta manera, su excreción. El probenecid (un potente inhibidor de OAT) inhibe esta absorción en un 56% a 70% in vitro y, por tanto, tiene el potencial de alterar la eliminación de avibactam cuando es administrado concomitantemente puesto que un estudio de interacción clínica de avibactam y probenecid no se ha llevado a cabo, no se recomienda la co-dosificación de avibactam con probenecid

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: La dosis recomendada de Zavicefta® es de 1 vial que contiene 2 g de ceftazidima y 0.5 g avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) en un volumen de 100 mL a una velocidad constante durante 120 minutos en pacientes mayores de 18 años. El intervalo de dosificación es de 8 horas. Para pacientes con insuficiencia renal donde la depuración de creatinina es ≤ 50 mL/min, ver las recomendaciones de dosis en la Tabla 2.

Duración del tratamiento

La Tabla 1. Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición

Indicación	**Duración del tratamiento**
Infección intra-abdominal complicada (IIAc)	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis	5-10 días[1]
Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilador.	7-14 días
Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas	Guiado por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente

1La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa, más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta® intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero es normalmente después de unos 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima-avibactam en los ensayos clínicos fue de 5 días).

Para infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc) incluyendo pielonefritis, la duración total del tratamiento podría aumentar a 14 días para los pacientes con bacteriemia.

La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad
No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). El régimen de dosis debe ser ajustado si se presenta insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia renal
El siguiente ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia renal.

Los ajustes de dosis de Zavicefta® para pacientes con una depuración de creatinina estimado de ≤ 50 mL/min se describen en la Tabla 2. La única información sobre la dosificación de Zavicefta® para pacientes que requieren diálisis se encuentra en la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima-avibactam debe seguir las directrices locales/de la etiqueta local para dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima la dosis de ceftazidima-avibactam sería 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.

Tabla 2 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal*

Depuración de creatinina estimada (mL/min)[a]	Régimen de dosificación recomendado de ceftazidima/avibactam	Tiempo de infusión (horas)	Frecuencia de dosificación (por hora)
50-31	1000 mg/250 mg	2	Cada 8 horas
30-16	750 mg/187.5 mg	2	Cada 12 horas
15 a 6	750 mg/187.5 mg[b]	2	Cada 24 horas
<6	750 mg/187.5 mg[b]	2	Cada 48 horas

a La depuración de creatinina es calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.
b Tanto ceftazidima como el avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta® debe ser administrada después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.
* Las recomendaciones de dosis se basan en el modelo Farmacocinético.

En pacientes con insuficiencia renal se aconseja el seguimiento de la depuración de creatinina, ya que en algunos pacientes, especialmente cuando se inicia la infección, la depuración de creatinina estimada a partir de la creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

Hemodiálisis
Tanto la ceftazidima como el avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta® debe ser administrado después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

Hemofiltración
No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

Diálisis peritoneal
No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.

Pacientes pediátricos
La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (< 18 años de edad) no han sido establecidas.

Método de administración
Zavicefta® es administrado por infusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de infusión de 100 mL.

Constitución y compatibilidad
Para instrucciones acerca de la reconstitución y dilución del producto antes de la administración

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017133582, basado en el documento local de producto de fecha 15 de Enero de 2017
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017133582, basado en el documento local de producto de fecha 15 de Enero de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar análisis de causalidad de las muertes presentadas con el medicamento de estudio en el estudio clínico RECLAIM 1 y 2 y la justificación de no incluir esta información en la información para prescribir.

En cuanto a la indicación: Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas, el interesado debe allegar información clínica que la sustente.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar plan de gestión del riesgo según lo establecido en la "guía para la presentación de la evaluación farmacológica de molécula nueva para medicamentos de síntesis –SEMNNIMB" para el producto de la referencia.

3.1.1.3 VENCLEXTA™

Expediente : 20139971
Radicado : 20181014850
Fecha : 29/01/2018
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: 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

Contraindicaciones: 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 CLL previamente tratada que han tenido 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 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 ≥5 cm o un ALC ≥25 x 109/L) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal (CrCl <80 ml/min) 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 anormalidades 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
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).

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
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

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 descontinuación 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 3 presenta las reacciones adversas reportadas en el estudio MURANO.

Tabla 3. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de ≥10% y cuya incidencia en los pacientes tratados con Venetoclax más rituximab fue ≥5% más alta (todos los grados) o ≥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 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia	61 (Muy frecuente)	58	44	39
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40 (Muy frecuente)	3	17	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	22 (Muy frecuente)	2	15	1
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
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 ≥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 ≥2% de los pacientes) fue la de neutropenia (11%).

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 con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable de ≥10 cm o que presentaban tanto un ALC ≥25 x 10^9/L como cualquier ganglio linfático mensurable de ≥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 anormalidades de laboratorio relevantes para el SLT de Grado ≥3 fueron las siguientes: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

<u>Neutropenia</u>

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 descontinuó 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 ≥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 ≥3, 18% vs. 23%; infecciones serias, 21% vs. 24%.

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Venetoclax

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A, P-gp y BCRP, incrementó la C_{max} de venetoclax 2.3 veces y su AUC_{∞} 6.4 veces. El

uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina o ritonavir) está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo

Evite el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo, ciprofloxacino, diltiazem, eritromicina, fluconazol o verapamilo) con Venetoclax al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Considere tratamientos alternativos. Si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, reduzca en al menos 50% la dosis inicial y las dosis de la fase de aumento progresivo de Venetoclax. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades de Venetoclax.

Evite los productos de toronja, las naranjas de Sevilla y la carambola ("fruta estrella") durante el tratamiento con Venetoclax ya que dichos frutos contienen inhibidores de CYP3A.

En el caso de los pacientes que hayan completado la fase de aumento progresivo y estén con una dosis diaria estable de Venetoclax, reduzca la dosis de Venetoclax en al menos 50% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A y en al menos 75% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A. Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la descontinuación del inhibidor

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La administración concomitante de una dosis única de rifampina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, incrementó la C_{max} de venetoclax en 106% y su AUC_{∞} en 78%

Evite el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de P-gp al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo; si es necesario usar un inhibidor de P-gp, monitoree atentamente al paciente en busca de signos de toxicidades.

Inductores de CYP3A

La administración concomitante una vez al día de rifampina, un inductor potente de CYP3A, redujo la C_{max} de venetoclax en 42% y su AUC_{∞} en 71%. Evite el uso concomitante de Venetoclax con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina o hierba de San Juan) o con inductores moderados de CYP3A (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina). Considere tratamientos alternativos que produzcan menor inducción de CYP3A

Azitromicina

La administración concomitante de venetoclax con azitromicina redujo la C_{max} y el AUC_{∞} de venetoclax en 25% a 35%. No se necesita un ajuste de la dosis cuando venetoclax es administrado de manera concomitante con azitromicina.

Efectos de Venetoclax sobre otros fármacos

Warfarina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina causó un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el AUC_{∞} de la R-warfarina y la S-warfarina. Puesto que venetoclax no fue administrado hasta alcanzar el estado estacionario, se recomienda que la razón normalizada internacional (INR) sea monitoreada atentamente en los pacientes que reciban warfarina.

Sustratos de P-gp

La administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con digoxina produjo un incremento de 35% de la C_{max} de digoxina y un incremento de 9% de su AUC_{∞}. Por lo tanto, la administración concomitante de sustratos de P-gp que tengan un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, everolimus y sirolimus) con Venetoclax deberá evitarse. Si es necesario usar un sustrato de P-gp con un índice terapéutico estrecho, éste deberá tomarse al menos 6 horas antes de la toma de Venetoclax.

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.

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.

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.

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

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 ≥5 cm o un conteo absoluto de linfocitos [ALC] elevado [≥25 x 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 anormalidades preexistentes antes del inicio del tratamiento con Venetoclax.

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

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 anormalidades 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 anormalidades 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

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades
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. 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
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 2 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 descontinuación de Venetoclax.

Tabla 2. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento con Venetoclax

Dosis al momento de la interrupción, mg	Dosis al reiniciar, mg[a]
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
[a] Continúe con la dosis reducida durante 1 semana antes de incrementar la dosis.	

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 y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al inicio de la administración y durante la fase de aumento progresivo

Evite el uso concomitante de Venetoclax con inhibidores moderados de CYP3A al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Considere tratamientos alternativos. Si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, reduzca en al menos 50% la dosis inicial y las dosis de la fase de aumento progresivo de Venetoclax. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades.

En el caso de los pacientes que hayan completado la fase de aumento progresivo y estén con una dosis diaria estable de Venetoclax, reduzca la dosis de Venetoclax en al menos 50% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A y en al menos 75% cuando se le utilice en forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A. 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 descontinuación del inhibidor

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 CCDS-v.04961217
- Información para prescribir Versión CCDS-v.04961217

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar datos con mayor tiempo de seguimiento del estudio clínico fase III en curso, incluyendo la información de calidad de vida.

3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1 REVOLADE® Tabletas 25mg
REVOLADE® Tabletas 50mg

Expediente : 20019167 / 20019264
Radicado : 20181012248 / 20181012250
Fecha : 24/01/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Eltrombopag
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Eltrombopag

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

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.

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

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones.
- Declaración Sucinta (NSS) 2017-PSB/GLC-0892-s de fecha de distribución del 20 de noviembre de 2017

Nueva dosifcación:

Posología y administración

El esquema posológico de Revolade debe individualizarse en función del número de plaquetas del paciente.

Trombocitopenia inmunitaria

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade para lograr y mantener una cifra de plaquetas ≥50 000/µl. 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.

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 adultos y pediátricos con TPI de 6 a 17 años y ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis

inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Pacientes pediátricos de 1 a 5 años

La dosis inicial recomendada de Revolade es de 25 mg una vez al día.

En los pacientes pediátricos con TPI de 1 a 5 años y ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Monitorización y ajuste de la dosis

Adultos y pacientes pediátricos de 1 a 17 años

Después de empezar el tratamiento con Revolade, se debe ajustar la dosis a fin de alcanzar y mantener una cifra de plaquetas ≥50 000/µl, 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 (≥ 50 000/µl 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/µl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día.[#]
≥200 000/µl a ≤400 000/µl	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/µl	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/µl, 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 (deterioro hepático) 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 para lograr y mantener 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 y de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Monitorización y ajuste de la dosis

La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 25 mg cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido para iniciar el tratamiento antiviral (véase la Tabla 2). Antes de empezar el tratamiento antiviral, se debe controlar la cifra de plaquetas cada semana.

Durante el tratamiento antiviral, se debe ajustar la dosis de Revolade según sea necesario para evitar una reducción de la dosis de peginterferón. También debe vigilarse el número de plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el número de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe exceder la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón α o ribavirina en la información para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con VHC durante el tratamiento antiviral

Número de plaquetas	**Ajuste de la dosis o respuesta**
<50 000/µl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.
≥200 000/µl a ≤400 000/µl	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/µl	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/µl, 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 hepatica.

Anemia aplásica severa

Esquema posológico inicial

Adultos

La dosis inicial de Revolade debe ser de 50 mg una vez al día.

En los pacientes con AAS de ascendencia asiática (como chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses), la dosis inicial de Revolade debe ser de 25 mg una vez al día (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Poblaciones especiales).

Monitorización y ajuste de la dosis

Es necesario ajustar la dosis, habitualmente hasta 150 mg, para conseguir la respuesta hematológica, que puede tardar hasta 16 semanas en manifestarse después de iniciar el tratamiento con Revolade (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). La dosis de Revolade debe ajustarse mediante incrementos de 50 mg

cada 2 semanas según sea necesario hasta alcanzar el número de plaquetas requerido ≥50 000/µl. 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 3.

Tabla 3 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con anemia aplásica severa

Número de plaquetas	**Ajuste de la dosis o respuesta**
<50 000/µl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes de ascendencia asiática o con deterioro hepático que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
≥200 000/µl a ≤400 000/µl 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/µl	Suspender temporalmente la administración de Revolade al menos una semana. Una vez que el número de plaquetas sea <150 000/µl, reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
> 400 000/µl 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 3 series celulares (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance una cifra de plaquetas >50 000/µl, una cifra de hemoglobina >10 g/dl en ausencia de transfusión de eritrocitos y una cifra absoluta

de neutrófilos (CAN) >1 × 10^9/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/µl, la cifra de hemoglobina hasta <9 g/dl o la CAN hasta <0,5 × 10^9/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. También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 3) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática.

Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

Alteración renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con alteración renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y someter a monitorización estrecha a los pacientes con disfunción renal.

Deterioro hepático

En los pacientes con TPI y cirrosis hepática (deterioro hepático, puntuación ≥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 deterioro hepático, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con deterioro hepático, 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 deterioro hepático y en los pacientes con AAS y deterioro hepático es de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en niños con infección crónica por el VHC o con AAS.

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 cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes mayores de 65 años y 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.

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

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.

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 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 2 estudios comparativos con placebo en adultos con TPI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI, se notificaron elevaciones de la ALT □3 veces mayores que el límite superior de la normalidad (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 2 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 (□3 x 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 ≥ 1,5 x LSN en el 76% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 50% del grupo del placebo.

En un estudio de fase II sobre AAS refractaria a la monoterapia realizado en un solo grupo de pacientes, se notificaron valores simultáneos de ALT o AST >3 x LSN con cifras de bilirrubina total (indirecta) >1,5 x LSN en el 5% de los pacientes. Se apreciaron cifras de bilirrubina total >1,5 x LSN en el 14% de los pacientes.

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 de la función hepática, es necesario evaluarlas volviendo a repetir los análisis en un plazo de 3 a 5 días. Si las anomalías se confirman, se deben hacer pruebas de la función hepática de control hasta que las anomalías se resuelvan, se estabilicen o regresen al nivel inicial. Se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si los valores de ALT son □3 x LSN (aumentan) en pacientes con función hepática normal, o son □3 x valor inicial (o > 5 x LSN, lo que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento, y si el aumento cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- Es progresivo;
- Persiste ≥4 semanas;
- Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa;
- Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o signos de descompensación hepática.

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los ensayos clínicos. La elevación de los valores analíticos de la función hepática se produjo unos tres meses después del inicio del tratamiento con Revolade. En todos los casos el evento se resolvió tras la suspensión del tratamiento con Revolade. No se han señalado casos en los ensayos clínicos sobre 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 lesión hepática inducida por fármacos en esta población de pacientes.

Se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con TPI o AAS que presenten también deterioro hepático, el tratamiento con Revolade debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón):
Durante el tratamiento con interferón α, los pacientes con infección crónica por el VHC y cirrosis corren el riesgo de sufrir una descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En 2 estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de Revolade (13%) que en el del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes que al inicio del estudio tenían hipoalbuminemia (< 3,5 g/dl) o una puntuación □10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar los signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del tratamiento en la información general para la prescripción del interferón correspondiente. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por una descompensación hepática, se suspenderá también el tratamiento con Revolade.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas:
Una cifra de plaquetas superior al intervalo normal de valores presenta un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos de Revolade en pacientes con TPI se han observado eventos tromboembólicos cuando el número de plaquetas era normal o bajo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolipídico). Se hará un seguimiento estrecho del número de plaquetas y, si supera los valores deseados, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Revolade.

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, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y presunto déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se han señalado casos de ETE en los ensayos clínicos sobre 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 deterioro hepático (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con deterioro hepático.

En 2 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 (todos en el 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). Cinco pacientes tratados con Revolade presentaron un ETE

en los 14 días siguientes a la última dosis de Revolade y con una cifra de plaquetas superior a 200 000/µl.

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, el número de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de 2 semanas desde 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 afectos 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, debió finalizar anticipadamente por intrascendencia y aumento de progresión del SMD, principalmente 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 central, hubo 76 (42%) casos de supervivencia sin progresión (SSP) en el grupo de Revolade y 67 (38%) en el del placebo. Siempre según la evaluación central, evolucionaron a LMA veintiún (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: un total de 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de Revolade frente a 51 (29%) en el grupo del placebo.

Cataratas:
En los estudios toxicológicos de Revolade 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 de 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 de 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 aminotransferasas 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 comparativos con placebo y con doble enmascaramiento TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765 (en el 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 4.

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 2 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 13 semanas en el período aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo, de cohortes escalonadas y 3 partes (2 sin enmascaramiento y 1 con

doble enmascaramiento). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (*n* = 44) o el placebo (*n* = 21) durante un máximo de 7 semanas. Las reacciones adversas registradas adicionalmente en la población pediátrica de los estudios sobre TPI se muestran en la Tabla 5.

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 adultos

La seguridad de Revolade en la anemia aplásica severa 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%) 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) muy raras (<1/10 000).

Las reacciones adversas descritas en los pacientes que recibieron Revolade se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 4 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre TPI en adultos

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	3,7	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	11,6	Muy frecuente
Náuseas	11,1	Muy frecuente
Vómitos	7,4	Frecuente
Boca seca	1,0	Frecuente
Trastornos oculares		
Cataratas	5,2	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Alanina-aminotransferasa elevada	10,7	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	9,9	Frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	9,8	Frecuente
Lesión hepática farmacógena	0,1	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	2,9	Frecuente
Exantema	1,7	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	8,7	Frecuente
Dolor musculoesquelético (incluido dolor torácico musculoesquelético)	3,9	Frecuente
Mialgia	3,9	Frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	4,7	Frecuente
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	0,1	Infrecuente

En los estudios pediátricos se observaron además las siguientes reacciones adversas.

Tabla 5 Reacciones adversas adicionales en la población de los estudios sobre TPI en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias altas	55,1	Muy frecuente
Rinofaringitis	8,7	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	14,0	Muy frecuente

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Dolor bucofaríngeo	9,7	Frecuente
Rinorrea	4,3	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	26,4	Muy frecuente
Dolor de dientes	6,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia (fiebre)	16,4	Muy frecuente

Tabla 6 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre VHC Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	39,7	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Falta de apetito	16,8	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	24,2	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Cataratas	3,2	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	15,6	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	20,2	Muy frecuente
Diarrea	18,4	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	16,9	Muy frecuente
Insuficiencia hepática	1,1	Frecuente
Lesión hepática farmacógena	1,2	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	18,6	Muy frecuente
Alopecia	11,5	Muy frecuente
Exantema	3,6	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Mialgia	12,5	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Cansancio	28,6	Muy frecuente

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Pirexia (fiebre)	29,4	Muy frecuente
Escalofríos	13,1	Muy frecuente
Astenia	17,0	Muy frecuente
Edema	10,1	Muy frecuente
Síndrome seudogripal	17,4	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos (con inclusión de trombosis de la vena porta)	3,3	Frecuente

Tabla 7 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre AAS

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	26,1	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Cataratas	2,3	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor bucofaríngeo	19,3	Muy frecuente
Tos	15,2	Muy frecuente
Rinorrea	7,0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	30,7	Muy frecuente
Diarrea	19,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	16,6	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Transaminasas elevadas	23,6	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	7,1	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	5,2	Frecuente

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Artralgia	14,6	Muy frecuente
Dolor en las extremidades	14,0	Muy frecuente
Espasmos musculares	9,3	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Cansancio	32,1	Muy frecuente
Mareo	11,6	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	14,0	Muy frecuente

En el ensayo sobre AAS, 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.

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 las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre 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 8 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 (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*

Nuevas interacciones:
Efectos de otros medicamentos sobre Revolade
Ciclosporina: Al coadministrar 200 mg y 600 mg de ciclosporina (un inhibidor de la BCRP), se observó una disminución de la exposición al eltrombopag. La administración de una dosis única de 50 mg de Revolade con 200 mg de ciclosporina disminuyó la Cmáx y el AUC(0-∞) del eltrombopag un 25% (IC del 90%: 15%, 35%) y un 18% (IC del 90%: 8%, 28%), respectivamente. La coadministración de 600 mg de ciclosporina disminuyó la Cmáx y el AUC(0-∞) del eltrombopag un 39% (IC del 90%: 30%, 47%) y un 24% (IC del 90%: 14%, 32%), respectivamente, que no revistió importancia clínica. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis de eltrombopag en función del número de plaquetas del paciente. Al administrar eltrombopag junto con ciclosporina, es necesario controlar el número de plaquetas al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de eltrombopag en función de las cifras de plaquetas.

Cationes polivalentes (quelación): El eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc. La administración de una dosis única de 75 mg de Revolade con un antiácido que contenía cationes polivalentes (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) redujo el AUC(0-∞) plasmática del eltrombopag un 70% (IC del 90%: 64%, 76%) y la Cmáx un 70% (IC del 90%: 62%, 76%). Para evitar una reducción significativa de la absorción de eltrombopag, este debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después del consumo de productos como antiácidos, derivados lácteos y suplementos minerales que contengan cationes polivalentes.

Lopinavir/ritonavir: La coadministración de eltrombopag con lopinavir/ritonavir puede causar un descenso de la concentración de eltrombopag. En un estudio en 40 voluntarios sanos, la coadministración de una dosis única de 100 mg de Revolade con dosis repetidas de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg dos veces al día dio lugar a una reducción del AUC(0-∞) plasmática del eltrombopag del 17% (IC del 90%: 6,6%, 26,6%).

Por consiguiente, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade con lopinavir/ritonavir. Al empezar o suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir, es necesario vigilar el número de plaquetas al menos una vez por semana, durante 2

a 3 semanas, para garantizar un control médico adecuado de la dosis de Revolade.

Inhibidores de la proteasa del VHC: La coadministración de dosis repetidas de 800 mg de boceprevir cada 8 horas o de 750 mg de telaprevir cada 8 horas con una dosis única de 200 mg de Revolade no alteró la exposición plasmática al eltrombopag de forma clínicamente significativa.

Efectos de Revolade sobre otros medicamentos
Rosuvastatina: La administración de 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 5 días con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina (sustrato del OATP1B1 y de la BCRP) a 39 adultos sanos aumentó la Cmáx plasmática de la rosuvastatina un 103% (IC del 90%: 82%, 126%) y el AUC(0-∞) un 55% (IC del 90%: 42%, 69%).

Cuando se administra junto con Revolade, hay que plantearse la posibilidad de reducir la dosis de rosuvastatina, además de vigilar estrechamente al paciente. En ensayos clínicos con Revolade se ha recomendado reducir un 50% la dosis de rosuvastatina en caso de tratamiento simultáneo con ambos medicamentos. La coadministración de Revolade y otros sustratos del OATP1B1 y de la BCRP debe efectuarse con precaución.

Sustratos del citocromo P450: La administración de 75 mg de Revolade una vez al día durante 7 días a 24 varones sanos no inhibió ni indujo el metabolismo de los sustratos de prueba de la 1A2 (cafeína), la 2C19 (omeprazol), la 2C9 (flurbiprofeno) o la 3A4 (midazolam) en seres humanos. No se esperan interacciones de importancia clínica durante la coadministración de eltrombopag y sustratos, inductores o inhibidores del sistema del citocromo P450.

Inhibidores de la proteasa del VHC: La coadministración de una única dosis de 200 mg de Revolade con 750 mg de telaprevir cada 8 horas no alteró la exposición plasmática al telaprevir. La coadministración de una única dosis de 200 mg de Revolade con 800 mg de boceprevir cada 8 horas no alteró el AUC_T plasmática del boceprevir, aumentó la Cmáx un 19% y redujo la Cmín un 32%. No se precisa un ajuste de la dosis cuando Revolade se coadministra con telaprevir o boceprevir.

Interacciones con fármacos o alimentos
La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía derivados lácteos redujo el AUC(0-∞) un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la Cmáx un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral junto con una comida con alto contenido de calcio y un contenido moderado de grasas y calorías redujo el AUC(0-∞) plasmática del eltrombopag un 75% (IC del 90%: 71%, 88%) y la Cmáx

un 79% (IC del 90%: 76%, 82%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral 2 horas antes de una comida con alto contenido de calcio atenuó el efecto, situación en que el AUC(0-∞) plasmática del eltrombopag disminuyó un 20% (IC del 90%: 9%, 29%) y la Cmáx un 14% (IC del 90%: 2%, 25%). La administración de una dosis única de 25 mg de Revolade en polvo para suspensión oral 2 horas después de una comida con alto contenido de calcio redujo el AUC(0-∞) plasmática del eltrombopag un 47% (IC del 90%: 40%, 53%) y la Cmáx un 48% (IC del 90%: 40%, 54%). Los alimentos con bajo contenido de calcio (<50 mg) —como fruta, jamón magro, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio ni hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos— no afectaron de forma significativa la exposición plasmática al eltrombopag, independientemente del contenido de calorías y grasas.

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones.**
- **Declaración Sucinta (NSS) 2017-PSB/GLC-0892-s de fecha de distribución del 20 de noviembre de 2017**

Nueva dosifcación:

Posología y administración

El esquema posológico de Revolade debe individualizarse en función del número de plaquetas del paciente.

Trombocitopenia inmunitaria

Se debe utilizar la dosis más baja de Revolade para lograr y mantener una cifra de plaquetas ≥50 000/µl. 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.

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 adultos y pediátricos con TPI de 6 a 17 años y 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 pediátricos con TPI de 1 a 5 años y 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 ≥50 000/µl, 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 (≥ 50 000/µl 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/µl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 75 mg/día.#
≥200 000/µl a ≤400 000/µl	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/µl	**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/µl, 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 (deterioro hepático) 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 para lograr y mantener 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 y 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. 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 plaquetas semanalmente hasta que se estabilice. Posteriormente se debe hacer un hemograma completo mensual, que incluya el número de plaquetas y frotis de sangre periférica.

No se debe exceder la dosis de 100 mg de Revolade una vez al día.

Consúltense las instrucciones específicas para la administración de peginterferón α o ribavirina en la información para la prescripción correspondiente.

Tabla 2 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con VHC durante el tratamiento antiviral

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/µl después de al menos 2 semanas de tratamiento	**Aumentar en 25 mg la dosis diaria hasta un máximo de 100 mg/día.**
≥200 000/µl a ≤400 000/µl	**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/µl	**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/µl, 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 hepatica.

Anemia aplásica severa

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 ≥50 000/µl. 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 3.

Tabla 3 Ajuste de la dosis de Revolade en pacientes con anemia aplásica severa

Número de plaquetas	Ajuste de la dosis o respuesta
<50 000/µl después de al menos 2 semanas de tratamiento	Aumentar en 50 mg la dosis diaria hasta un máximo de 150 mg/día. En los pacientes de ascendencia asiática o con deterioro hepático que estén recibiendo 25 mg una vez al día, aumentar la dosis a 50 mg al día antes del incremento de 50 mg.
≥200 000/µl a ≤400 000/µl 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/µl	Suspender temporalmente la administración de Revolade al menos una semana. Una vez que el número de plaquetas sea <150 000/µl, reanudar el tratamiento con una dosis 50 mg menor.
> 400 000/µl 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 3 series celulares (eritrocitos, leucocitos y plaquetas)

Una vez que se alcance una cifra de plaquetas >50 000/µl, una cifra de hemoglobina >10 g/dl en ausencia de transfusión de eritrocitos y una cifra absoluta de neutrófilos (CAN) >1 × 10^9/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/µl, la cifra de hemoglobina hasta <9 g/dl o la CAN hasta <0,5 × 10^9/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. También se debe suspender el tratamiento con Revolade si la respuesta plaquetaria es excesiva (como se indica en la Tabla 3) o si aparecen anomalías importantes en las pruebas de la función hepática.

Poblaciones especiales (todas las indicaciones terapéuticas)

Alteración renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con alteración renal. Sin embargo, debido a la escasa experiencia clínica, el tratamiento con Revolade debe administrarse con cautela y someter a monitorización estrecha a los pacientes con disfunción renal.

Deterioro hepático

En los pacientes con TPI y cirrosis hepática (deterioro hepático, puntuación ≥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 deterioro hepático, la dosis inicial será de 25 mg una vez al día. Una vez empezado el tratamiento en los pacientes con deterioro hepático, 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 deterioro hepático y en los pacientes con AAS y deterioro hepático es de 25 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

No se ha demostrado la eficacia ni la seguridad de Revolade en niños con infección crónica por el VHC o con AAS.

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 cuanto a la seguridad del fármaco entre los pacientes mayores de 65 años y 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.

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

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.

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 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 2 estudios comparativos con placebo en adultos con TPI se notificaron eventos adversos de elevación de la ALT en el 5,7% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 4,0% de los pacientes del grupo del placebo. En dos estudios comparativos con placebo de pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) con TPI, se notificaron elevaciones de la ALT □3 veces mayores que el límite superior de la normalidad (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 2 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 (□3 x 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 ≥ 1,5 x LSN en el 76% de los pacientes del grupo de Revolade y en el 50% del grupo del placebo.

En un estudio de fase II sobre AAS refractaria a la monoterapia realizado en un solo grupo de pacientes, se notificaron valores simultáneos de ALT o AST >3 x LSN con cifras de bilirrubina total (indirecta) >1,5 x LSN en el 5% de los pacientes. Se apreciaron cifras de bilirrubina total >1,5 x LSN en el 14% de los pacientes.

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 de la función hepática, es necesario evaluarlas volviendo a repetir los análisis en

un plazo de 3 a 5 días. Si las anomalías se confirman, se deben hacer pruebas de la función hepática de control hasta que las anomalías se resuelvan, se estabilicen o regresen al nivel inicial. Se debe interrumpir el tratamiento con Revolade si los valores de ALT son □3 x LSN (aumentan) en pacientes con función hepática normal, o son □3 x valor inicial (o > 5 x LSN, lo que sea menor) en pacientes con elevación de las transaminasas antes del tratamiento, y si el aumento cumple cualquiera de las condiciones siguientes:

- **Es progresivo;**
- **Persiste ≥4 semanas;**
- **Se acompaña de hiperbilirrubinemia directa;**
- **Se acompaña de síntomas clínicos de lesión hepática o signos de descompensación hepática.**

Se detectaron casos aislados de lesión hepática severa en los ensayos clínicos. La elevación de los valores analíticos de la función hepática se produjo unos tres meses después del inicio del tratamiento con Revolade. En todos los casos el evento se resolvió tras la suspensión del tratamiento con Revolade. No se han señalado casos en los ensayos clínicos sobre 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 lesión hepática inducida por fármacos en esta población de pacientes.

Se debe tener precaución cuando se administre Revolade a pacientes con hepatopatía. En los pacientes con TPI o AAS que presenten también deterioro hepático, el tratamiento con Revolade debe comenzar con una dosis más baja.

Descompensación hepática (administración junto con interferón):
Durante el tratamiento con interferón α, los pacientes con infección crónica por el VHC y cirrosis corren el riesgo de sufrir una descompensación hepática, que en algunos casos puede llegar a ser mortal. En 2 estudios clínicos comparativos en pacientes trombocitopénicos con infección por el VHC, la descompensación hepática fue más frecuente en el grupo de Revolade (13%) que en el del placebo (7%). El riesgo de descompensación hepática fue mayor en los pacientes que al inicio del estudio tenían hipoalbuminemia (< 3,5 g/dl) o una puntuación □10 en el índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Los pacientes con estas características deben ser objeto de una vigilancia estrecha para detectar los signos y síntomas de descompensación hepática. Consúltense los criterios de suspensión del

tratamiento en la información general para la prescripción del interferón correspondiente. En caso de que se suspenda el tratamiento antiviral por una descompensación hepática, se suspenderá también el tratamiento con Revolade.

Complicaciones trombóticas o tromboembólicas:
Una cifra de plaquetas superior al intervalo normal de valores presenta un riesgo teórico de complicaciones trombóticas o tromboembólicas. En los ensayos clínicos de Revolade en pacientes con TPI se han observado eventos tromboembólicos cuando el número de plaquetas era normal o bajo.

Se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con factores conocidos de riesgo de tromboembolia (como el factor V Leiden, la deficiencia de ATIII o el síndrome antifosfolipídico). Se hará un seguimiento estrecho del número de plaquetas y, si supera los valores deseados, se estudiará la posibilidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento con Revolade.

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, accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y presunto déficit neurológico prolongado y reversible de origen isquémico.

No se han señalado casos de ETE en los ensayos clínicos sobre 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 deterioro hepático (puntuación ≥ 5 en la escala de Child-Pugh) a menos que el beneficio esperado justifique el riesgo identificado de trombosis venosa portal. Cuando el tratamiento se considere oportuno, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade a pacientes con deterioro hepático.

En 2 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 (todos en el 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). Cinco pacientes tratados con Revolade presentaron un ETE en los 14 días siguientes a la última dosis de Revolade y con una cifra de plaquetas superior a 200 000/µl.

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, el número de plaquetas vuelve a los valores iniciales en el plazo de 2 semanas desde 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 afectos 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, debió finalizar anticipadamente por intrascendencia y aumento de progresión del SMD, principalmente 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 central, hubo 76 (42%) casos de supervivencia sin progresión (SSP) en el grupo de Revolade y 67 (38%) en el del placebo. Siempre según la evaluación central, evolucionaron a LMA veintiún (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: un total de 57 (32%) pacientes murieron en el grupo de Revolade frente a 51 (29%) en el grupo del placebo.

Cataratas:
En los estudios toxicológicos de Revolade 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 de 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 de 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 aminotransferasas 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 comparativos con placebo y con doble enmascaramiento TRA100773A y B, TRA102537 (RAISE) y TRA113765 (en el 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 4.

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 2 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 13 semanas en el período aleatorizado del estudio. El estudio PETIT (TRA108062) fue un ensayo aleatorizado y comparativo con placebo, de cohortes escalonadas y 3 partes (2 sin enmascaramiento y 1 con doble enmascaramiento). Los pacientes fueron aleatorizados en proporción de 2:1 para recibir Revolade (*n* = 44) o el placebo (*n* = 21) durante un máximo de 7 semanas. Las reacciones adversas registradas adicionalmente en la población pediátrica de los estudios sobre TPI se muestran en la Tabla 5.

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 adultos

La seguridad de Revolade en la anemia aplásica severa 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%) 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) muy raras (<1/10 000).

Las reacciones adversas descritas en los pacientes que recibieron Revolade se presentan en la tabla siguiente.

Tabla 4 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre TPI en adultos

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Faringitis	3,7	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	11,6	Muy frecuente
Náuseas	11,1	Muy frecuente
Vómitos	7,4	Frecuente
Boca seca	1,0	Frecuente
Trastornos oculares		
Cataratas	5,2	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Alanina-aminotransferasa elevada	10,7	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	9,9	Frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	9,8	Frecuente
Lesión hepática farmacógena	0,1	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	2,9	Frecuente
Exantema	1,7	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		

Reacción adversa	Revolade %	Categoría de frecuencia
Dolor de espalda	8,7	Frecuente
Dolor musculoesquelético (incluido dolor torácico musculoesquelético)	3,9	Frecuente
Mialgia	3,9	Frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos	4,7	Frecuente
Microangiopatía trombótica con insuficiencia renal aguda	0,1	Infrecuente

En los estudios pediátricos se observaron además las siguientes reacciones adversas.

Tabla 5 Reacciones adversas adicionales en la población de los estudios sobre TPI en pacientes pediátricos (de 1 a 17 años)

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias altas	55,1	Muy frecuente
Rinofaringitis	8,7	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	14,0	Muy frecuente
Dolor bucofaríngeo	9,7	Frecuente
Rinorrea	4,3	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	26,4	Muy frecuente
Dolor de dientes	6,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia (fiebre)	16,4	Muy frecuente

Tabla 6 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre VHC Revolade en combinación con tratamiento antiviral con interferón.

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	39,7	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Falta de apetito	16,8	Muy frecuente

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	24,2	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Cataratas	3,2	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	15,6	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	20,2	Muy frecuente
Diarrea	18,4	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	16,9	Muy frecuente
Insuficiencia hepática	1,1	Frecuente
Lesión hepática farmacógena	1,2	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	18,6	Muy frecuente
Alopecia	11,5	Muy frecuente
Exantema	3,6	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Mialgia	12,5	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Cansancio	28,6	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	29,4	Muy frecuente
Escalofríos	13,1	Muy frecuente
Astenia	17,0	Muy frecuente
Edema	10,1	Muy frecuente
Síndrome seudogripal	17,4	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Eventos tromboembólicos (con inclusión de trombosis de la vena porta)	3,3	Frecuente

Tabla 7 Reacciones adversas en la población de los estudios sobre AAS

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	26,1	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Cataratas	2,3	Frecuente

Reacciones adversas	Revolade %	Categoría de frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Dolor bucofaríngeo	19,3	Muy frecuente
Tos	15,2	Muy frecuente
Rinorrea	7,0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	30,7	Muy frecuente
Diarrea	19,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	16,6	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Transaminasas elevadas	23,6	Muy frecuente
Hiperbilirrubinemia	7,1	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	5,2	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		
Artralgia	14,6	Muy frecuente
Dolor en las extremidades	14,0	Muy frecuente
Espasmos musculares	9,3	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Cansancio	32,1	Muy frecuente
Mareo	11,6	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	14,0	Muy frecuente

En el ensayo sobre AAS, 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.

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 las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre 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 8 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 (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***

Nuevas interacciones:
Efectos de otros medicamentos sobre Revolade
Ciclosporina: Al coadministrar 200 mg y 600 mg de ciclosporina (un inhibidor de la BCRP), se observó una disminución de la exposición al eltrombopag. La administración de una dosis única de 50 mg de Revolade con 200 mg de ciclosporina disminuyó la Cmáx y el AUC(0-∞) del eltrombopag un 25% (IC del 90%: 15%, 35%) y un 18% (IC del 90%: 8%, 28%), respectivamente. La coadministración de 600 mg de ciclosporina disminuyó la Cmáx y el AUC(0-∞) del eltrombopag un 39% (IC del 90%: 30%, 47%) y un 24% (IC del 90%: 14%, 32%), respectivamente, que no revistió importancia clínica. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis de eltrombopag en función del número de plaquetas del paciente. Al administrar eltrombopag junto con ciclosporina, es necesario controlar el número de plaquetas al menos cada semana durante unas 2 a 3 semanas y aumentar posiblemente la dosis de eltrombopag en función de las cifras de plaquetas.

Cationes polivalentes (quelación): El eltrombopag forma quelatos con cationes polivalentes como el aluminio, el calcio, el hierro, el magnesio, el selenio y el zinc. La administración de una dosis única de 75 mg de Revolade con un antiácido que contenía cationes polivalentes (1524 mg de hidróxido de aluminio y 1425 mg de carbonato de magnesio) redujo el AUC(0-∞) plasmática del eltrombopag un 70% (IC del 90%: 64%, 76%) y la Cmáx un 70% (IC del 90%: 62%, 76%). Para evitar una reducción significativa de la absorción de eltrombopag, este debe administrarse al menos 2 horas antes o 4 horas después del consumo de productos como antiácidos, derivados lácteos y suplementos minerales que contengan cationes polivalentes.

Lopinavir/ritonavir: La coadministración de eltrombopag con lopinavir/ritonavir puede causar un descenso de la concentración de eltrombopag. En un estudio en 40 voluntarios sanos, la coadministración de una dosis única de 100 mg de Revolade con dosis repetidas de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg dos veces al día dio lugar a una reducción del AUC(0-∞) plasmática del eltrombopag del 17% (IC del 90%: 6,6%, 26,6%).

Por consiguiente, se debe tener cautela a la hora de administrar Revolade con lopinavir/ritonavir. Al empezar o suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir, es necesario vigilar el número de plaquetas al menos una vez por semana, durante 2 a 3 semanas, para garantizar un control médico adecuado de la dosis de Revolade.

Inhibidores de la proteasa del VHC: La coadministración de dosis repetidas de 800 mg de boceprevir cada 8 horas o de 750 mg de telaprevir cada 8 horas con una dosis única de 200 mg de Revolade no alteró la exposición plasmática al eltrombopag de forma clínicamente significativa.

Efectos de Revolade sobre otros medicamentos
Rosuvastatina: La administración de 75 mg de eltrombopag una vez al día durante 5 días con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina (sustrato del OATP1B1 y de la BCRP) a 39 adultos sanos aumentó la Cmáx plasmática de la rosuvastatina un 103% (IC del 90%: 82%, 126%) y el AUC(0-∞) un 55% (IC del 90%: 42%, 69%).

Cuando se administra junto con Revolade, hay que plantearse la posibilidad de reducir la dosis de rosuvastatina, además de vigilar estrechamente al paciente. En ensayos clínicos con Revolade se ha recomendado reducir un 50% la dosis de rosuvastatina en caso de tratamiento simultáneo con ambos medicamentos. La coadministración de Revolade y otros sustratos del OATP1B1 y de la BCRP debe efectuarse con precaución.

Sustratos del citocromo P450: La administración de 75 mg de Revolade una vez al día durante 7 días a 24 varones sanos no inhibió ni indujo el metabolismo de los sustratos de prueba de la 1A2 (cafeína), la 2C19 (omeprazol), la 2C9 (flurbiprofeno) o la 3A4 (midazolam) en seres humanos. No se esperan interacciones de importancia clínica durante la coadministración de eltrombopag y sustratos, inductores o inhibidores del sistema del citocromo P450.

Inhibidores de la proteasa del VHC: La coadministración de una única dosis de 200 mg de Revolade con 750 mg de telaprevir cada 8 horas no alteró la exposición plasmática al telaprevir. La coadministración de una única dosis de 200 mg de Revolade con 800 mg de boceprevir cada 8 horas no alteró el AUC_T plasmática del boceprevir, aumentó la Cmáx un 19% y redujo la Cmín un 32%. No se precisa un ajuste de la dosis cuando Revolade se coadministra con telaprevir o boceprevir.

Interacciones con fármacos o alimentos
La administración de una dosis única de 50 mg de eltrombopag en comprimidos con un desayuno hipercalórico e hiperlipídico estándar que incluía derivados lácteos redujo el AUC(0-∞) un 59% (IC del 90%: 54%, 64%) y la Cmáx un 65% (IC del 90%: 59%, 70%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral junto con una comida con alto contenido de calcio y un contenido moderado de grasas y calorías redujo el AUC(0-∞) plasmática del eltrombopag un 75% (IC del 90%: 71%, 88%) y la Cmáx un 79% (IC del 90%: 76%, 82%). La administración de una dosis única de 25 mg de eltrombopag en polvo para suspensión oral 2 horas antes de una comida con alto contenido de calcio atenuó el efecto, situación en que el AUC(0-∞) plasmática del eltrombopag disminuyó un 20% (IC del 90%: 9%, 29%) y la Cmáx un 14% (IC del 90%: 2%, 25%). La administración de una dosis única de 25 mg de Revolade en polvo para suspensión oral 2 horas después de una comida con alto contenido de calcio redujo el AUC(0-∞) plasmática del eltrombopag un 47% (IC del 90%: 40%, 53%) y la Cmáx un 48% (IC del 90%: 40%, 54%). Los alimentos con bajo contenido de calcio (<50 mg) —como fruta, jamón magro, carne de ternera, jugos de frutas no enriquecidos (sin calcio, magnesio ni hierro añadidos), leche de soja no enriquecida y cereales no enriquecidos— no afectaron de forma significativa la exposición plasmática al eltrombopag, independientemente del contenido de calorías y grasas.

3.1.2.2 MEKINIST® 2 mg TABLETAS RECUBIERTAS
MEKINIST® 0,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS

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

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

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

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

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

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

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

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

Hemorragia

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

Deficiencia visual
En pacientes tratados con mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (depr) y oclusión venosa retiniana (ovr). En los ensayos clínicos con mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales. Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de ovr. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica depr, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la tabla 2 para la subcategoría "intolerable". En los pacientes que sufran ovr se debe suspender permanentemente el tratamiento con trametinib.

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

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

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

aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento.

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

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

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

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

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

Solicitud: El interesado 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
- Información para prescribir Ref. No.: N/A de fecha de distribución 10 de noviembre de 2017
- Declaración Sucinta (NSS) Ref. No.: N/A de fecha de distribución 10 de noviembre de 2017

Nuevas indiaciones:
Melanoma irresecable o metastásico

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

Tratamiento adyuvante del melanoma
Mekinist en combinación con Tafinlar está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, tras la resección completa.
Nuevas precauciones y advertencias:

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

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

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

Hemorragia:
En pacientes tratados con Mekinist en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves. Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma.

Alteración visual:
En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han

notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales.

Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la Tabla 2 para la subcategoría «intolerable». En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist.

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

Trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP):
Se pueden dar casos de TVP y EP cuando se administra Mekinist en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Hay que indicarle al paciente que si presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, solicite asistencia médica inmediatamente.

Fiebre:
Se han notificado casos de fiebre en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando Mekinist se emplea en combinación con dabrafenib. En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

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

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

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tratamiento combinado con Mekinist y dabrafenib:

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

Resumen tabulado de los eventos adversos observados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:

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

La Tabla 3 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Mekinist en combinación con dabrafenib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (N = 209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (N = 209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (N=350).

Tabla 3: Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Mekinist y dabrafenib

Eventos adversos	**Categoría de frecuencia**	
	MEK115306 (COMBI-d) *n* = 209	**MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados *n* = 559**
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma de piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente

Eventos adversos	**Categoría de frecuencia**	
	MEK115306 (COMBI-d) ***n*** **= 209**	**MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados** ***n*** **= 559**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiperglucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia[1)]	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente

Eventos adversos	**Categoría de frecuencia**	
	MEK115306 (COMBI-d) ***n*** **= 209**	**MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados** ***n*** **= 559**
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	**Categoría de frecuencia**	
	MEK115306 (COMBI-d) ***n*** **= 209**	**MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados** ***n*** **= 559**
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Fallo renal (insuficiencia renal)	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga (cansancio)	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosas	Frecuente	Frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamiltransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
1) La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales.		

Tratamiento adyuvante del melanoma

Mekinist en combinación con Tafinlar

La seguridad de Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Mekinist en combinación con Tafinlar frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en

estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

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

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

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

Tabla 4 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar frente al placebo

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

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar *N* = 435 %		Placebo *N* = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Coriorretinopatía[5)]	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina[6)]	1	<1	<1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares					
Hemorragia[7)]	15	<1	4	<1	Muy frecuente
Hipertensión[8)]	11	6	8	2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos[9)]	17	NN	8	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal[10)]	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción[11)]	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca[12)]	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema[13)]	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito[14)]	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia[15)]	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares[16)]	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Fallo renal (insuficiencia renal)	<1	NN	NN	NN	Infrecuente

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

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

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar *N* = 435 %		Placebo *N* = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	

14) «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital».
15) «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético».
16) «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».
17) «Pirexia (fiebre)» también incluye «hiperpirexia».
18) «Fatiga (cansancio)» también incluye «astenia» y «malestar general».
19) «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».
20) «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».
21) «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».
NN: no notificado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar datos con mayor tiempo de seguimiento del estudio clínico fase III en curso, dado que los datos de sobrevida global aún están inmaduros, hay una significativa tasa de abandono y un significativo incremeto de eventos adversos grado 3/4.**

- **Explicar por qué el hecho de tener un mayor número de eventos adversos en pacientes que inicialmentes se encontraban asintomáticos no se vió reflejado en las mediciones de calidad de vida.**

- **Justificar la correlación entre el desenlace de sobrevida sin recidiva y sin metástasis y la sobrevida global.**

3.1.2.3 TAFINLAR® 50 MG CÁPSULAS DURAS
TAFINLAR® 75 MG CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20102389 / 20066919
Radicado : 20181024351 / 20181024356
Fecha : 09/02/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada cápsula dura contiene 50mg de Mesilato de dabrafenib micronizado equivalente a dabrafenib base libre
Cada cápsula dura contiene 75mg de Mesilato de dabrafenib micronizado equivalente a dabrafenib base libre

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Indicaciones:
Tafinlar en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación braf v600.

Tafinlar en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación braf v600e.

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

Precauciones y advertencias:

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

creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos.

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

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

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

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

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

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

Neoplasia maligna no cutánea secundaria/recurrente:
En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por map-cinasas en células con braf normal y mutaciones

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

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

Pancreatitis:
En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma se ha notificado pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con tafinlar. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma, y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. El dolor abdominal idiopático se debe investigar de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

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

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

Solicitud: El interesado 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 advetrencias.
- Modificación de reacciones adversas

- Inserto (NPI) Ref. No. N/A de fecha de distribución 10 de Noviembre de 2017
- Declaración sucinta (NSS) Ref. No. N/A de fecha de distribución 10 de noviembre de 2017

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

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

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

Nuevas precauciones y advertencias:
Cuando Tafinlar se utilice en combinación con Mekinist es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de Mekinist.

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

tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

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

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

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

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

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

pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria o recurrente:
En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-cinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. En el ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma que comparó la combinación de Tafinlar y Mekinist con el placebo, se observaron neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el 1% (3/432) de los que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafinlar en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafinlar.
Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafinlar, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante un período de hasta 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

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

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

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

Hemorragia

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tafinlar en monoterapia:

El perfil toxicológico de tafinlar en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma irresecable o metastásico con mutación braf v600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con tafinlar durante más de 6 meses. En la población conjunta para el análisis de la seguridad de tafinlar, los eventos adversos más frecuentes (frecuencia ≥15%) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, erupción y vómitos.

Tratamiento combinado con tafinlar y mekinist:

La seguridad del tratamiento con tafinlar en combinación con trametinib se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase iii en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación braf v600, tratados con 150 mg de tafinlar administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) observadas durante el tratamiento combinado con tafinlar y trametinib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

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

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

Tabla 3 melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados a tafinlar en monoterapia

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

Eventos adversos	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, vómitos, diarrea	Muy frecuente
Estreñimiento	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Efectos cutáneos (erupción, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, piel seca, eritema, prurito)	Frecuente
Paniculitis	Infrecuente
Reacción de fotosensibilidad[1)]	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad	Muy frecuente
Trastornos renales	
Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda	Infrecuente
Nefritis tubulointersticial	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Astenia, escalofríos, fatiga (cansancio), fiebre (pirexia)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente
1) Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.	

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

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

Eventos adversos	Categoría de frecuencia

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

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

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) *n* = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad combinados *n* = 559
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Reacción de fotosensibilidad[2)]	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Fallo renal (insuficiencia renal)	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga (cansancio)	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre (pirexia)	Muy frecuente	Muy frecuente

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

Tratamiento adyuvante del melanoma

Tafinlar en combinación con Mekinist

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist *N* = 435 %		Placebo *N* = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema[13)]	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito[14)]	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia[15)]	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares[16)]	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Fallo renal (insuficiencia renal)	<1	NN	NN	NN	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia (fiebre)[17)]	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga (cansancio)[18)]	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente
Edema periférico[19)]	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Alanina-aminotransferasa elevada[20)]	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada[21)]	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist *N* = 435 %		Placebo *N* = 432 %		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	

1) «Nasofaringitis» también incluye «faringitis».
2) «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia».
3) «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión».
4) «Mareo» también incluye «vértigo».
5) «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano».
6) «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina».
7) «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos.
8) «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva».
9) «Tos» también incluye «tos productiva».
10) «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen».
11) «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa».
12) «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia».
13) «Eritema» también incluye «eritema generalizado».
14) «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital».
15) «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético».
16) «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».
17) «Pirexia (fiebre)» también incluye «hiperpirexia».
18) «Fatiga (cansancio)» también incluye «astenia» y «malestar general».
19) «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».
20) «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».
21) «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».
NN: no notificado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Allegar datos con mayor tiempo de seguimiento del estudio clínico fase III (COMBI AD) en curso, dado que los datos de sobrevida global aún están inmaduros, hay una significativa tasa de abandono y un significativo incremento de eventos adversos grado 3/4.**

- **Explicar por qué el hecho de tener un mayor número de eventos adversos en pacientes que inicialmente se encontraban asintomáticos no se vió reflejado en las mediciones de calidad de vida.**

- **Justificar la correlación entre el desenlace de sobrevida sin recidiva y sin metástasis y la sobrevida global.**

3.1.2.4 RIFAX® 550MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20058720
Radicado : 2017097708 / 20181011909
Fecha : 24/01/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 550mg de Rifaximina

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia con encefalopatía hepática.

Tratamiento del síndrome de intestino irritable con diarrea en hombres y mujeres adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la rifaximina o a cualquier rifamicina. Casos de obstrucción intestinal con posible lesión ulcerosa intestinal (parcial o severa). Precauciones: en caso de embarazo y durante la lactancia, el producto deberá ser administrado sólo en casos de extrema necesidad y bajo estrecha supervisión médica. Advertencias: durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones de la mucosa intestinal, una pequeña parte del producto puede ser absorbida (<1%), produciendo coloración roja de la orina mientras se hace la eliminación total del producto.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas nuevas, nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos respuesta al Auto No. 2017013017

emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.1.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la nueva indicación para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia con encefalopatía hepática. Tratamiento del síndrome de intestino irritable con diarrea en hombre y mujeres adultos. Tratamiento de la enfermedad diverticular no complicada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicación debido a que la información corresponde a un metaanálisis que incluye cuatro estudios abiertos cuyo valor para determinar el beneficio en variables subjetivas como los síntomas es cuestionable. Igualmente los propios autores de la revisión reconocen que la evidencia es pobre para demostrar el beneficio en la disminución de complicaciones de Rifaximina en la indicación propuesta: Tratamiento de la enfermedad diverticular no complicada.

3.1.2.5 DIANE® 35

Expediente : 19942623
Radicado : 2017112962 / 20181019344
Fecha : 02/02/2018
Interesado : Bayer S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2mg de Acetato de Ciproterona + 0,035mg de Etinilestradiol

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica (Gragea)

Indicaciones: Tratamiento del acné tipo conglobata refractario a otros tipos de tratamientos, androgenesis severa previamente diagnosticada en la mujer. Síndrome de ovario poliquístico.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia, antecedentes de herpes gravídico, hipertensión, presencia o antecedentes de las siguientes situaciones: episodios tromboembólicos arteriales o venosos, accidentecerebrovascular prodromos de una trombosis, pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante,

tumores hepáticos (benignos o malignos), enfermedad hepática severa, antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales, diabetes mellitus con compromiso vascular, neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales, hemorragia vagina son diagnosticar, hipersensibilidad al medicamento. No utilizar en las indicaciones aceptadas como medicamento de primera línea

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017014027 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicación.
- Inserto versión CCPI / Versión 17 / 09 agosto 2016
- Información para prescribir versión 17 CCDS / Versión 17.0/ 09 Ago 2016

Nueva indicación:
Para el tratamiento del acné moderado a severo relacionado a la sensibilidad a andrógenos (con o sin seborrea) y/o el hirsutismo en mujeres en edad reproductiva que son refractarias a otros tratamientos o cuando otros tratamientos no se consideran apropiados. Esto incluye a pacientes con síndrome de ovario poliquístico los cuales requieren tratamiento para estos síntomas.

Para el tratamiento del acné, se debe utilizar Diane cuando la terapia tópica o los tratamientos con antibióticos sistémicos se consideran como no apropiados o no ha habido respuesta terapéutica.

Debido a que Diane-35 también es una terapia hormonal estrógeno progesteronica, no se debe utilizar en combinación con otros anticonceptivos hormonales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.5., 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 y no como aparece en el Acta mencionada:

Nuevas indicaciones:

Para el tratamiento del acné moderado a severo relacionado a la sensibilidad a andrógenos (con o sin seborrea) y/o el hirsutismo en mujeres en edad

reproductiva que son refractarias a otros tratamientos o cuando otros tratamientos no se consideran apropiados. Esto incluye a pacientes con síndrome de ovario poliquístico los cuales requieren tratamiento para estos síntomas.

Para el tratamiento del acné, se debe utilizar Diane cuando la terapia tópica o los tratamientos con antibióticos sistémicos se consideran como no apropiados o no ha habido respuesta terapéutica.

Debido a que Diane-35 es una terapia hormonal estrógeno progesterónica, no se debe utilizar en combinación con anticonceptivos hormonales

Inserto versión CCPI / Versión 17 / 09 agosto 2016 allegado mediante radicado 20181019344

Información para prescribir versión 17 CCDS / Versión 17.0/ 09 Ago 2016 allegado mediante radicado 20181019344

3.1.2.6 MINIRIN MELT 120 µg

Expediente : 19979333
Radicado : 2017110205 / 20181021554
Fecha : 07/02/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada liofilizado oral contiene 135mcg de Desmopresina Acetato equivalente a 120 µg de desmopresina.

Forma farmacéutica: Liofilizado oral

Indicaciones: Diabetes insípida central. Enuresis nocturna primaria. Tratamiento sintomático de la nocturia asociada con poliuria nocturna en adultos.

Contraindicaciones: Polidipsia habitual o psicogena (producción urinaria mayor de 40 ml/kg en 24 horas). Presencia o sospecha de insuficiencia cardiaca y otras condiciones que requieren tratamiento con diureticos, insuficiencia renal moderada o severa (depuración de creatinina menor de 50 ml/min), síndrome de secreción inadecuada de ADH, hiponatremia establecida, hipersensibilidad a la desmopresina o a cualquiera de los excipientes.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al

Auto No. 2017014026 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, 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:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto Agosto/2010_Version 2
- Información para prescribir Agosto/2010_Version 2

Nuevas indicaciones:
Minirin® Melt está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central.

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria en pacientes (mayores a 5 años de edad) con valores normales de capacidad de concentración de la orina.

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con nocturia asociada con poliuria nocturna, es decir, asociada con una producción nocturna de orina que excede la capacidad vesical.

Nuevas, contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Minirin® Melt está contraindicado en casos de:
• Polidipsia habitual o psicogénica (resultante en una producción de orina mayor a 40 ml / kg / 24h)
• Antecedentes de insuficiencia cardíaca (conocida o sospechada) y otras condiciones que requieran del tratamiento con diuréticos
• Insuficiencia renal moderada a severa (aclaramiento - clearance - de creatinina por debajo de 50 ml / min)
• Hiponatremia conocida
• Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SSIADH)
• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso

Advertencias especiales:
Cuando se utiliza para las indicaciones de enuresis nocturna primaria y nocturia, la ingesta de fluidos debe limitarse al mínimo posible desde 1 hora antes de la administración y hasta 8horas después. El tratamiento sin la concomitante reducción en la ingesta de fluidos puede conducir a la retención de agua y / o hiponatremia con los signos de alarma acompañantes (cefaleas, náuseas /

vómitos, aumento de peso y, en casos severos, convulsiones). Debe instruirse cuidadosamente a los pacientes y, cuando aplicara, a sus cuidadores sobre la adherencia a la restricción de fluidos.

Precauciones
Debe considerarse la posibilidad de disfunción vesical severa y de obstrucción del tracto de salida antes del inicio del tratamiento.

Los pacientes ancianos y aquellos con niveles de sodio sérico en el límite inferior del rango normal pueden presentar un riesgo incrementado de hiponatremia. El tratamiento con desmopresina debe interrumpirse cuando se produzca alguna enfermedad intercurrente que se caracterice por un desequilibrio hidro- y / o electrolítico (tal como ser infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis).

Deben tomarse precauciones en el caso de pacientes con riesgo de aumento de la presión intracraneal.

La desmopresina debe utilizarse con cuidado en el caso de pacientes con condiciones caracterizadas por un desequilibrio hidro- y / o electrolítico.

En el caso de tratamiento concomitante con medicamentos que se sabe inducen SSIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH), como ser antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina, así como en el caso de tratamiento concomitante con AINE (antiinflamatorios no esteroideos) deben tomarse precauciones para evitar la hiponatremia, incluyendo prestar una cuidadosa atención a la restricción de flui dos y la realización de monitoreo frecuente del sodio sérico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1., puesto que la información allegada no soporta apropiadamente la real utilidad en el grupo etario de 5 años.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir.

En cuanto a la indicación y grupo etario aprobados, la Sala recuerda que este tipo de alternativas terapéuticas deben ser utilizadas una vez se agoten alternativas no farmacológicas.

3.1.2.7 ZOCOR® 20mg
ZOCOR® 40mg TABLETAS RECUBIERTAS
ZOCOR® 80mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19919670 / 230074 / 19901441
Radicado : 2017086951 / 20181022513 / 2017086953 / 20181022322 / 2017086956 / 20181022318
Fecha : 07/02/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 20mg de Simvastatina
Cada tableta recubierta contiene 40mg de Simvastatina
Cada tableta recubierta contiene 80mg de Simvastatina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:
1.1. Pacientes con hiperlipidemia:

- zocor® está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir c-total elevado, c-ldl, tg y las apolipoproteínas b (apo b) y para aumentar c-hdl en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota (tipo iia de fredrickson), o hiperlipidemia combinada (mixta) (tipo iia de fredrickson), cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas son inadecuadas. zocor® por lo tanto disminuye la proporción c-ldl/c-hdl y el c-total/c-hdl.
zocor® está indicado en el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo iii de fredrickson)

- zocor® también está indicado como coadyuvante a la dieta ya otras medidas no dietéticas en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (hofh) para disminuir el c-total elevado, c-ldl y apo b.

1.2 pacientes pediátricos con colesterolemia familiar heterocigota

- zocor® está indicado como coadyuvante en la dieta para la reducción del c-total, ldl-c, tg y niveles de apo b en niños adolescentes y niñas quienes son al menos un año post-menárquicas, entre 10 - 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (hefh).

1.3 pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o con cardiopatía coronaria ya existente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta preparación. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Administración concomitante de inhibidores potentes del cyp3a4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de hiv, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contengan cobicistat). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2017013016, 2017013015, 2017013014 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones.
- Modificación de interacciones.
- Inserto Versión 04-2017
- Información para prescribir Versión 04-2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones.**
- **Modificación de interacciones.**
- **Inserto Versión 04-2017**
- **Información para prescribir Versión 04-2017**

Nueva dosis y administración:
Zocor® es administrado como una dosis única en la noche. Si se requiere, el ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos no menores de 4 semanas, con una dosis diaria máxima de 40 mg al día administrado como dosis única o combinada en la noche en cualquier circunstancia.

Sin embargo, los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg pueden continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía

Pacientes en alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o que ya

Padecen cardiopatía coronaria
La dosificación inicial usual de zocor® es de 40 mg al día administrados en una sola dosis por la noche en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria (con o sin hiperlipidemias) por ejemplo: pacientes con diabetes, antecedentes de accidente cerebrovascular u otras enfermedades cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica o con cardiopatía coronaria.

El tratamiento con zocor® se puede iniciar simultáneamente a un programa de dieta y ejercicio.

Pacientes con hiperlipidemia (que no estan dentro de las categorias de riesgo ya mencionadas)
Antes de iniciar el tratamiento con zocor® se debe poner al paciente bajo una dieta estándar para disminuir el colesterol y se debe continuar esa dieta durante todo el tratamiento.

La dosis inicial usual es de 20 mg/día administrada como una dosis única en la noche. Los pacientes que requieran una mayor reducción del c-ldl (más del 45%) pueden empezar a tratarse a una dosis inicial de 40 mg/día, administrada como dosis única por la noche. En los pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada, el tratamiento se puede empezar con una dosis inicial de 10 mg de zocor®. En caso necesario deberá ajustarse la dosis, tal como se especificó anteriormente.

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota
Basado en los resultados de un estudio clínico controlado, la dosificación recomendada para pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 40 mg/día por la noche. La dosis de 80 mg se recomienda únicamente en los pacientes que estén recibiendo en la actualidad 80 mg para continuar el tratamiento siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía. Zocor® debe ser utilizado como un adyuvante de otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de ldl) en estos pacientes, o si dichos tratamientos no están disponibles.

En pacientes tomando lomitapide de forma concomitante con zocor®, la dosis de zocor® no debe exceder 40 mg/día.

Terapia concomitante
Zocor® es efectivo por sí solo o en combinación con secuestrantes de los ácidos biliares.

Dosis en pacientes pediatricos (10-17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

La dosis usual recomendada de inicio es 10mg una vez al día en la noche. El intervalo de dosificación recomendado es 10-40mg mg/día; la dosis máxima recomendada es 40mg/día.

Las dosis deben ser individualizadas de acuerdo al objetivo recomendado de la terapia.

En los pacientes que están tomando zocor® en forma concomitante con fibratos, iferentes a gemfibrozilo o fenofibrato, la dosis de zocor® no debe exceder los 10 mg/día. En pacientes que están tomando amiodarona, verapamilo, diltiazem, o productos que contienen elbasvir o grazoprevir concomitantemente con zocor®, la dosis de zocor® no debe exceder 20 mg/día. En pacientes tomando amlodipino concomitantemente con zocor®, la dosis de zocor® no debe exceder los 40mg/día.

Dosis en insuficiencia renal
Debido a que zocor® no se excreta significativamente por vía renal, no es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada.

En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min), dosis mayores de 10 mg/día deben ser consideradas cuidadosamente y si así se juzga, administradas cuidadosamente.

Nuevas precauciones:
La dosis de 80 mg se debe utilizar únicamente para la continuación de tratamiento de pacientes que la estén recibiendo en la actualidad siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

La simvastatina, como otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, ocasionalmente causan miopatía, la cual se manifiesta como dolor muscular, hiperestesia o debilidad asociados con aumento de la creatinina quinasa (CK) (más de diez veces el límite superior normal [LSN]). La miopatía algunas

veces se presenta como rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, y rara vez han ocurrido fallecimientos. El riesgo de miopatía puede incrementar con niveles elevados de actividad inhibitoria de la hmg-coa reductasa en plasma.

(por ejemplo, niveles plasmáticos elevados de simvastatina y simvastatina ácida), los cuales podrían deberse en parte, a interacciones de medicamentos que interfieren con el metabolismo de la simvastatina y/o las vías de transportadoras. Entre los factores de predisposición para miopatía se incluye edad avanzada (≥ 65 años), género femenino, hipotiroidismo incontrolado y daño renal.

Al igual que con otros inhibidores de la hmg-coa reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de estudios clínicos en los cuales 41.413 pacientes fueron tratados con zocor®, 24.747 (aproximadamente el 60%) de quienes fueron incluidos en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente ,03%,0,08% y 0,61% a 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos productos medicinales con interacción fueron excluidos.

En un estudio clínico en el cual pacientes con historia de infarto de miocardio fueron tratados con 80 mg/día de zocor® (media de seguimiento de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0% frente al 0,02% para pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año subsecuente de tratamiento fue de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del ldl-c. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de zocor® sólo debe utilizarse en pacientes que la estén recibiendo en la actualidad siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía. En pacientes que toman 80 mg de simvastatina para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de simvastatina o un régimen basado en estatinas alternativo con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de simvastatina está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El

tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada.
La presencia de estos síntomas, y un nivel de ck>10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de ck se resolvieron. Evaluaciones de ck periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con simvastatina o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de ck se recomiendan para pacientes que están titulados a los 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiólisis durante el tratamiento con Simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no chinos (n=7367) comparado con un 0.24% para pacientes chinos (n=5468). Dado que la única población asiática evaluada en este estudio clínico era china, debe tenerse precaución cuando se prescribe simvastatina a pacientes asiáticos y debe emplearse la menor dosis necesaria.

Interacciones farmacológicas
El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa con el uso concomitante de
Simvastatina con los siguientes medicamentos:

Medicamentos contraindicados
Inhibidores potentes del cyp3a4: el uso concomitante con medicamentos etiquetados como con un potente efecto inhibidor de la cyp3a4 a dosis terapéuticas (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de vih, boceprevir, telaprevir, nefazodona, o medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado. Si el tratamiento a corto plazo con inhibidores potentes del cyp3a4 es inevitable, el tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol: el uso concomitante de estos fármacos con simvastatina está contraindicado.

Otros medicamentos
Ácido fusídico: los pacientes que estén siendo tratados con ácido fusídico de forma concomitante con simvastatina pueden tener un riesgo incrementado de iopatía/rabdomiólisis; no se recomienda la administración concomitante con ácido fusídico. En pacientes en los cuales el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, la simvastatina debe descontinuarse durante todo el tratamiento con ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, donde es necesario el uso sistémico prolongado del ácido fusídico, p.ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de la simvastatina y el ácido fusídico debe ser considerada solo en una base de caso por caso bajo estrecha supervisión médica.

Otros fibratos: la dosis de simvastatina no debe superar los 10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con fibratos diferentes al gemfibrozilo o fenofibrato. Cuando la simvastatina y el fenofibrato se administran concomitantemente, no hay evidencia de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada agente. Se debe tener precaución cuando se prescriba fenofibrato con simvastatina, ya que ambos agentes pueden causar miopatía cuando se administran solos.

La adición de fibratos a la simvastatina suele provocar poca reducción adicional del ldl-c, aunque se pueden obtener reducciones adicionales de tg y aumentos adicionales del hdl-c.

Las combinaciones de fibratos con simvastatina han sido utilizadas sin miopatía en estudios clínicos pequeños a corto plazo con seguimiento cuidadoso.

Amiodarona: en un estudio clínico, la miopatía fue reportada en el 6% de los pacientes que recibieron 80 mg de simvastatina y amiodarona. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben tratamiento concomitante con amiodarona.

Bloqueadores de los canales de calcio
Verapamilo o diltiazem: en un estudio clínico, los pacientes que están tomando diltiazem tratados concomitantemente con 80 mg de simvastatina tuvieron un mayor riesgo de miopatía. La dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con verapamilo o diltiazem.

Amlodipino: en un estudio clínico, pacientes tratados con diltiazem concomitantemente con simvastatina 80mg tienen un riesgo ligeramente elevado de miopatía. La dosis de simvastatina no debe exceder los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amlodipino.

 Lomitapide: la dosis de simvastatina no debe exceder 40 mg al día en pacientes con hofh que reciben medicamentos concomitantemente con lomitapide.

 Inhibidores moderados del cyp3a4: los pacientes que toman otros medicamentos que tienen un efecto inhibidor moderado del cyp3a4 de forma concomitante con simvastatina, particularmente dosis más altas de simvastatina, pueden tener un mayor riesgo de miopatía. Cuando se administra de forma concomitante simvastatina con un inhibidor moderado del cyp3a4, puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina.

 Inhibidores de la proteína resistente de cáncer de mama (bcrp): la administración concomitante de productos que son inhibidores de bcrp (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina. La coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina no se ha estudiado; sin embargo, la dosis de simvastatina no debe exceder de 20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con productos que contengan elbasvir o grazoprevir.

 Niacina (≥1g/día): se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis con simvastatina coadministrada con dosis modificadoras de lípidos (≥1g/día) de niacina. En un estudio clínico (mediana de seguimiento de 3.9 años) que involucró pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y con niveles bien controlados de ldl-c con simvastatina 40mg/día con o sin ezetimiba 10 mg, no hubo un incremento en el beneficio de los resultados cardiovasculares con la adición de dosis modificantes de lípidos (≥1g/día) de niacina. Por tanto, el beneficio del uso combinado de simvastatina con niacina debe ser cuidadosamente sopesado contra los riesgos potenciales de la combinación. En adición, en este estudio, la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.24% para pacientes chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg en comparación con 1.24% para pacientes chinos tomando simvastatina 40 mg o ezetimiba/simvastatina 10/40 mg administrados de forma concomitante con niacina/laropiprant 2g/40 mg. Dado que la única población asiática evaluada en este estudio fue china, y que la incidencia de miopatía es más alta en pacientes chinos, que en pacientes no chinos. La administración concomitante de simvastatina con

dosis modificantes de lípidos de niacina (≥1g/día) no se recomienda en pacientes asiáticos.

Efectos hepáticos
En estudios clínicos, aumentos persistentes (a más de 3 veces sobre el lsn) en las transaminasas séricas han ocurrido en unos pocos pacientes adultos que recibían simvastatina.

Cuando la terapia era interrumpida o descontinuada en estos pacientes, los niveles de las transaminasas usualmente caían lentamente a los niveles pretratamiento. Los aumentos no se asociaron con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad. Algunos de estos pacientes tuvieron exámenes de la función hepática anormales previos a la terapia con simvastatina y/o consumían cantidades substanciales de alcohol.

En 4s, el número de pacientes con más de una elevación de las transaminasas a más de 3 veces sobre el lsn durante el transcurso del estudio, no fue significativamente diferente entre los grupos con simvastatina y placebo (14[0.7%] comparado con 12 [0.6%]). La frecuencia de elevaciones únicas de la sgpt (alt) de más de 3 veces que el lsn fue significativamente mayor en el grupo con simvastatina en el primer año del estudio (20 comparado con 8, p=0.023), pero no después. Transaminasas elevadas resultaron en la descontinuación de la terapia en 8 pacientes en el grupo de simvastatina (n=2221) y 5 en el grupo con placebo (n=2223). De los 1986 pacientes tratados con simvastatina en el 4s con exámenes de función hepática normales (efh) al inicio, solamente 8 (0.4%) desarrollaron elevaciones consecutivas de las efh a más de 3 veces sobre el lsn y/o fueron descontinuados debido a elevaciones de las transaminasas durante los 5.4 años (seguimiento promedio) del estudio. Todos los pacientes en el estudio recibieron una dosis inicial de 20 mg de simvastatina; 37% fueron ajustados a 40 mg.

En dos estudios clínicos controlados con 1105 pacientes, la incidencia a los 6 meses de elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas consideradas como relacionadas al medicamento fue de 0.7% y 1.8% con las dosis de 40 y 80 mg respectivamente.

En el estudio hps, en el que 20,536 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir zocor®.

40 mg/día o placebo, la incidencia de transaminasas elevadas (más de 3 veces el límite superior normal confirmado en pruebas repetidas) fue de

0.21% (n=21) en los pacientes tratados con zocor® y 0.09% (n=9) en los pacientes tratados con placebo.

Es recomendado que se realicen pruebas de función hepática antes de que se inicie el tratamiento y sucesivamente cuando sea clínicamente indicado. Pacientes ajustados a una dosis de 80 mg deben recibir pruebas adicionales antes de la modificación, 3 meses después de ajustada la dosis a 80 mg y posteriormente en forma periódica (por ejemplo, semianualmente) durante el primer año de tratamiento. Se debe prestar atención especial a los pacientes que desarrollan elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas, y en estos pacientes los niveles de las transaminasas deben medirse puntualmente y más frecuentemente. Si los niveles de las transaminasas muestran evidencia de progresión, particularmente si aumentan hasta 3 veces sobre el lsn y son persistentes, debe descontinuarse el medicamento. Tenga en cuenta que alt puede provenir de los músculos, por lo tanto, el aumento de alt con ck puede indicar miopatía.

Ha habido raros reportes post-comercialización de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que toman estatinas, incluyendo simvastatina. Interrumpa inmediatamente la terapia si ocurre lesión hepática grave con síntomas clínicos y / o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con zocor®. Si no se encuentra una etiología alternativa, no re-inicie zocor®.

El medicamento debe usarse cuidadosamente en pacientes que consumen cantidades substanciales de alcohol o que tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas agudas o elevaciones inexplicadas de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de la simvastatina.

Como con otros agentes reductores de lípidos, elevaciones (menos de 3 veces sobre el lsn) de las transaminasas se han reportado después de la terapia con simvastatina. Estos cambios aparecieron tempranamente después del inicio de la terapia con simvastatina y fueron frecuentemente transitorios, no fueron acompañados por ningún síntoma y no fue necesario interrumpir el tratamiento.

Evaluaciones oftálmicas
En ausencia de cualquier terapia con medicamentos, un aumento en la prevalencia de opacidades del cristalino con el tiempo es esperado como resultado de la edad. Los datos a largo plazo actuales de los estudios clínicos no indican que la simvastatina tenga algún efecto sobre el cristalino humano.

Embarazo
Zocor® está contraindicado durante el embarazo.
La seguridad en las mujeres embarazadas no se ha establecido. No se han conducido estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido reportes aislados de anormalidades congénitas después de exposición intrauterina a inhibidores de la hmg-coa reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo del seguimiento de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a zocor® o a otro inhibidor de la hmg-coa reductasa relacionado cercanamente, la incidencia de anomalías congénitas fueron comparables a las vistas en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para arrojar un incremento de anormalidades congénitas 2.5 veces o más que la incidencia observada en general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anormalidades congénitas en hijos de pacientes que tomaron zocor® u otro inhibidor de la hmg-coa reductasa cercanamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento con zocor® puede reducir los niveles fetales de mevalonato que son precursores de la biosíntesis de colesterol.

La aterosclerosis es un proceso crónico y regularmente la descontinuación de medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo tiene poco impacto en el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, zocor® no debe ser administrado a mujeres que estén embarazadas, que intenten embarazarse o que se sospeche que lo estén.

El tratamiento con zocor® durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada debe descontinuarse inmediatamente.

Madres en período de lactancia
No se sabe si la simvastatina o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias, las mujeres que estén tomando zocor® no deben amamantar a sus niños.

Uso pediátrico
La seguridad y efectividad en pacientes entre 10-17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en estudios clínicos controlados en niños adolescentes y en niñas quienes eran al menos 1 año post-menárquicas. Los pacientes tratados con simvastatina tuvieron un perfil de experiencias adversas generalmente imilar al de aquellos pacientes tratados con placebo. Las dosis mayores a 40 mg no han sido estudiadas en esta población. En este estudio limitado controlado, no

hubo efectos detectables en la maduración sexual o crecimiento en el niño o niña adolescente o cualquier efecto en la extensión del ciclo menstrual en niñas.

Las adolescentes mujeres deberían ser aconsejadas sobre el método anticonceptivo apropiado mientras están bajo la terapia con simvastatina.

La simvastatina no ha sido estudiada en pacientes menores a 10 años de edad ni en niñas pre-menárquicas.

Uso en adultos mayores
Para pacientes mayores de 65 años que recibieron simvastatina en estudios clínicos controlados, la eficacia, evaluada como una reducción en los niveles del c-total y c-ldl, fue similar a la observada en la población general, y no hubo aumento aparente en la frecuencia de efectos adversos clínicos o de laboratorio. Sin embargo, en un estudio clínico de pacientes tratados con simvastatina 80mg/día, pacientes ≥ 65 años de edad presentan un mayor riesgo de miopatía comparados con pacientes < 65 años de edad.

Interacciones con otros medicamentos
Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la hmg co-a reductasa. Los medicamentos o productos herbales que inhiben ciertas vías enzimáticas (por ejemplo, cyp3a4) y/o vías transportadoras (por ejemplo, oatp1b) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/ rabdomiolisis.

Consulte la información para prescribir de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener información adicional acerca de sus interacciones potenciales con simvastatina y/o el potencial de alteración de enzimas o vías transportadoras y los posibles ajustes de dosis y regímenes.

Medicamentos contraindicados
El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:
Inhibidores potentes del cyp3a4: la simvastatina es metabolizada por el cyp3a4, pero no tiene un efecto inhibitorio sobre cyp3a4; por eso, no se anticipa que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por cyp3a4. Los Inhibidores potentes de cyp3a4 (listados abajo) aumentan el riesgo de miopatía porque reducen la eliminación de la simvastatina. El uso concomitante de medicamentos clasificados como que tienen un potente efecto inhibidor del cyp3a4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina,

telitromicina, inhibidores de la proteasa del vih, boceprevir, telaprevir, nefazodona, medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado.

Gemfibrozilo, ciclosporina o danazol:

Otras interacciones farmacológicas
Otros fibratos: el riesgo de miopatía aumenta con el gemfibrozilo y otros fibratos (excepto fenofibrato); estos fármacos hipolipemiantes pueden causar miopatía cuando se administran solos. Cuando la simvastatina y el fenofibrato se administran concomitantemente, no hay evidencia que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada agente.

Miopatía/rabdomiólisis.

Ácido fusídico: el riesgo de miopatía/ rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico.

Amiodarona: el riesgo de miopatía/rabdomiólisis es aumentado con la administración concomitante de la amiodarona con simvastatina.

Bloqueadores de los canales de calcio: el riesgo de miopatía/rabdomiólisis es aumentado con la administración concomitante de verapamilo, diltiazem o amlodipino.

Lomitapide: el riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de lomitapide.

Inhibidores moderados del cyp3a4: los pacientes que toman otros medicamentos clasificados como que tienen un efecto inhibidor moderado del cyp3a4 concomitantemente con simvastatina, particularmente dosis más altas de simvastatina, pueden tener un mayor riesgo de miopatía.

Inhibidores de la proteína transportadora oatp1b1: la simvastatina ácida es un sustrato de la proteína transportadora oatp1b1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la proteína transportadora oatp1b1 puede llevar a incrementar las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un riesgo incrementado de miopatía.

Inhibidores de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP): la simvastatina es un sustrato de la proteína transportadora BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a un aumento de las

concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina.

Niacina (ácido nicotínico) (≥1 g/día): se han observado casos de miopatía / rabdomiólisis con simvastatina en coadministración con dosis modificadoras de lípidos de niacina (≥1 g/día).

Colchicina: se han presentado reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo clínico de cerca de esos pacientes que toman esta combinación.

Otras interacciones
El jugo de pomelo (o toronja) contiene uno o más componentes que inhiben cyp3a4 y que pueden aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos metabolizados por cyp3a4. El efecto del consumo típico (un vaso de 250 ml por día) es mínimo (aumento del 13% en el nivel en el plasma de la actividad inhibitoria de la hmg-coa reductasa, medido por el área bajo la curva de concentración-tiempo) y no tiene relevancia clínica. Sin embargo, dado que cantidades altas aumentan significativamente el nivel plasmático de la actividad inhibitoria de la hmg-coa- reductasa debe evitarse el jugo de toronja durante la terapia con simvastatina

Derivados cumarínicos
En dos estudios clínicos, uno con voluntarios normales y el otro con pacientes
Hipercolesterolémicos, simvastatina 20-40 mg/día fortaleció modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado con el rango normalizado internacional (INR), aumentó desde una línea basal de 1.7 a 1.8 y de 2.6 a 3.4 en los voluntarios y pacientes del estudio, respectivamente. En pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar la simvastatina y lo suficientemente frecuente durante el inicio de la terapia para asegurarse de que no haya alteraciones significativas en el tiempo de protrombina. Una vez que se ha documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina pueden ser vigilados a los intervalos recomendados usualmente para los pacientes con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia o se descontinúa la dosis de simvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. La terapia con simvastatina no se ha asociado con sangrados o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1 CINRYZE

Expediente : 20131422
Radicado : 2017110041 / 20181019334 / 20181032202
Fecha : 02/02/2018
Interesado : Shire Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 500UI de C1 Inhibidor

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y prevención previa a procedimientos de los ataques de angioedema en adultos, adolescentes y niños (mayores de 2 años de edad) con angioedema hereditario (AEH).

Prevención habitual de los ataques de angioedema en adultos, adolescentes y niños (mayores de 6 años de edad) con ataques graves y recurrentes de angioedema hereditario (AEH), que son intolerantes o insuficientemente protegidos por tratamientos de prevención oral, o pacientes que están siendo inadecuadamente manejados con tratamientos agudos repetidos.

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

Precauciones y advertencias: Deberá considerarse la adecuada vacunación (hepatitis A y B) en pacientes receptores habituales/repetidores de un producto con inhibidor de C1 derivado de plasma humano.
Cada vez que se administre Cinryze a un paciente, es muy recomendable indicar el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Hipersensibilidad
Al igual que con cualquier producto biológico, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden presentar con síntomas similares a los de las crisis de angioedema. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen habones, urticaria generalizada, opresión de pecho, sibilancias,

hipotensión y anafilaxis. Si presentan estos síntomas después de la administración, deberán acudir al médico. En caso de reacciones o choque anafilácticos, deberá administrarse tratamiento médico urgente.

Tratamiento domiciliario y autoadministración
Los datos relativos al uso de este medicamento en el tratamiento domiciliario o a la autoadministración son limitados. Los posibles riesgos vinculados al tratamiento domiciliario están relacionados con la administración en sí misma y con el control de las reacciones adversas, en concreto la hipersensibilidad. El médico responsable decidirá sobre el uso del tratamiento domiciliario en cada paciente individual y debe asegurarse de proporcionarle la formación oportuna así como de revisar el uso periódicamente.

Población pediátrica
Se han notificado sucesos trombóticos en recién nacidos y lactantes que se someten a cirugía de bypass cardiaco cuando reciben fuera de indicación altas dosis de otro producto con inhibidor de C1 (hasta 500 unidades/kg) para prevenir el síndrome de extravasación capilar.

Sodio
Cada vial de Cinryze contiene aproximadamente 11,5 mg de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad
La única reacción adversa frecuente observada tras la perfusión de Cinryze en los ensayos clínicos fue exantema; se describieron las características del exantema como no específicas, pero de forma característica se describieron como afectación de las extremidades superiores, tórax, abdomen o lugar de inyección. Ninguno de los casos de exantema fue grave y ninguno dio lugar a la suspensión del medicamento. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

Tabla de las reacciones adversas
La frecuencia de las reacciones adversas se calculó principalmente a partir de la suma de las reacciones adversas relacionadas con Cinryze en 8 ensayos clínicos completados en sujetos con AEH. Incluyen los datos de dos ensayos controlados con placebo, tres ensayos abiertos, tres sujetos de uso compasivo e informes poscomercialización. En estos ensayos se administraron más de 14.500 perfusiones de Cinryze a un total de 385 sujetos expuestos.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas al tratamiento de Cinryze clasificadas conforme a la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia absoluta. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente

de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en informes poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema	**Frecuencia:**	**Reacciones adversas**
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida:	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes:	Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes:	Mareos, cefalea
Trastornos vasculares	Poco frecuentes:	Trombosis venosa, flebitis, quemazón de las venas, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes:	Tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes:	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Poco frecuentes:	Exantema Dermatitis por contacto, eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes:	Inflamación de las articulaciones, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes:	Reacción en el sitio de inyección/eritema, dolor en el sitio de perfusión, molestias torácicas, pirexia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Entre los informes de trombosis venosas, el factor de riesgo subyacente más frecuente fue la presencia de un catéter permanente.

Las reacciones locales en el lugar de inyección fueron poco frecuentes. En los ensayos clínicos, las reacciones locales (descritas como dolor, hematomas o exantema en el sitio de inyección/catéter, quemazón en las venas o flebitis) se produjeron en relación con el 0,2% aproximadamente de las perfusiones.

Población pediátrica

A través de los ensayos clínicos, fueron incluidos 61 sujetos pediátricos que recibieron más de 2500 perfusiones de Cinryze (2-5 años, n=3; 6-11 años, n=32; 12-17 años, n=26). Entre estos niños, las únicas reacciones adversas con Cinryze fueron cefaleas, náuseas, pirexia y eritema en el sitio de perfusión. Ninguna de estas reacciones adversas fue severa y ninguna dio lugar a la suspensión del medicamento.

En general, la seguridad y tolerabilidad de Cinryze son similares en niños, en adolescentes y en adultos.

Para la seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

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: Vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Posología
Adultos
Tratamiento de los ataques de angioedema
1000 unidades de CINRYZE ante la primera señal de la aparición de un ataque de angioedema.
Se puede administrar una segunda dosis de 1000 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de
60 minutos.
- En pacientes que experimentan ataques laríngeos o si se retrasa la iniciación del tratamiento, la segunda dosis se puede dar antes de los 60 minutos.
-

Prevención habitual de los ataques de angioedema
- 1000 Unidades de CINRYZE cada 3 o 4 días es la dosis inicial recomendada para la prevención habitual de los ataques de angioedema; puede que haya que ajustar el intervalo de dosificación de acuerdo con la respuesta individual. La necesidad continuada de profilaxis regular con CINRYZE deberá ser revisada de forma periódica.

Prevención de los ataques de angioedema antes de procedimientos

• 1000 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.
•

Población pediátrica

Adolescentes
Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en adolescentes de 12 a 17 años de edad, la dosis es la misma de los adultos.

Niños
La seguridad y la eficacia de CINRYZE en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas. Los datos que respaldan recomendaciones de dosificación en niños menores de 6 años de edad son muy limitados.

Tratamiento de los ataques de angioedema
2 a 11 años, >25 kg:
• 1000 Unidades de CINRYZE ante la primera señal de la aparición de un ataque agudo.
• Se puede administrar una segunda dosis de 1000 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.
2 a 11 años, 10-25 kg:
• 500 Unidades de CINRYZE ante la primera señal de la aparición de un ataque agudo.
• Se puede administrar una segunda dosis de 500 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.
Prevención de los ataques de angioedema antes de procedimientos
2 a 11 años, >25 kg:
• 1000 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.
2 a 11 años, 10-25 kg:

• 500 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.

Prevención habitual de los ataques de angioedema
6 a 11 años: 500 Unidades de CINRYZE cada 3 o 4 días es la dosis inicial recomendada para la prevención habitual de los ataques de angioedema. Es posible que haya que ajustar el intervalo de dosificación y la dosis de acuerdo a la respuesta individual. La necesidad continuada de profilaxis regular con CINRYZE deberá ser revisada de forma periódica.

Pacientes ancianos

Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en pacientes ancianos, mayores de 65 años de edad, la dosis es la misma de los adultos.

Pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática
Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática, la dosis es la misma de los adultos.

Método de Administración
Solamente para uso intravenoso (IV).
El producto reconstituido debe ser administrado por inyección IV a una tasa de 1 mL por minuto.

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. 2017014492 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.2.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto V1 de Agosto de 2017
- Información para prescribir V1 de Agosto de 2017
- Declaración sucinta V1 de Agosto de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 500UI de C1 Inhibidor

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento y prevención preoperatoria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 2años de edad y en adelante) con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa.

Prevención rutinaria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 6 años de edad y en adelante) con crisis recurrentes y severas de angioedema hereditario (AEH), que presentan intolerancia a los tratamientos preventivos orales o que no están adecuadamente protegidos por dichos tratamientos, o pacientes que no son adecuadamente controlados con el tratamiento agudo repetido.

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

Precauciones y advertencias: Deberá considerarse la adecuada vacunación (hepatitis A y B) en pacientes receptores habituales/repetidores de un producto con inhibidor de C1 derivado de plasma humano.
Cada vez que se administre Cinryze a un paciente, es muy recomendable indicar el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Hipersensibilidad
Al igual que con cualquier producto biológico, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden presentar con síntomas similares a los de las crisis de angioedema. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen habones, urticaria generalizada, opresión de pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis. Si presentan estos síntomas después de la administración, deberán acudir al médico. En caso de reacciones o choque anafilácticos, deberá administrarse tratamiento médico urgente.

Tratamiento domiciliario y autoadministración
Los datos relativos al uso de este medicamento en el tratamiento domiciliario o a la autoadministración son limitados. Los posibles riesgos vinculados al tratamiento domiciliario están relacionados con la administración en sí misma y con el control de las reacciones adversas, en concreto la hipersensibilidad. El médico responsable decidirá sobre el uso del tratamiento domiciliario en cada paciente individual y debe asegurarse de proporcionarle la formación oportuna así como de revisar el uso periódicamente.

Población pediátrica
Se han notificado sucesos trombóticos en recién nacidos y lactantes que se someten a cirugía de bypass cardiaco cuando reciben fuera de indicación

altas dosis de otro producto con inhibidor de C1 (hasta 500 unidades/kg) para prevenir el síndrome de extravasación capilar.

Sodio
Cada vial de Cinryze contiene aproximadamente 11,5 mg de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad
La única reacción adversa frecuente observada tras la perfusión de Cinryze en los ensayos clínicos fue exantema; se describieron las características del exantema como no específicas, pero de forma característica se describieron como afectación de las extremidades superiores, tórax, abdomen o lugar de inyección. Ninguno de los casos de exantema fue grave y ninguno dio lugar a la suspensión del medicamento. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

Tabla de las reacciones adversas
La frecuencia de las reacciones adversas se calculó principalmente a partir de la suma de las reacciones adversas relacionadas con Cinryze en 8 ensayos clínicos completados en sujetos con AEH. Incluyen los datos de dos ensayos controlados con placebo, tres ensayos abiertos, tres sujetos de uso compasivo e informes poscomercialización. En estos ensayos se administraron más de 14.500 perfusiones de Cinryze a un total de 385 sujetos expuestos.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas al tratamiento de Cinryze clasificadas conforme a la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia absoluta. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en informes poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia:	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida:	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes:	Hiperglucemia

Trastornos del sistema nervioso	**Poco frecuentes:**	**Mareos, cefalea**
Trastornos vasculares	**Poco frecuentes:**	**Trombosis venosa, flebitis, quemazón de las venas, sofocos**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**Poco frecuentes:**	**Tos**
Trastornos gastrointestinales	**Poco frecuentes:**	**Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Frecuentes:** **Poco frecuentes:**	**Exantema** **Dermatitis por contacto, eritema, prurito**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	**Poco frecuentes:**	**Inflamación de las articulaciones, artralgia, mialgia**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Poco frecuentes:**	**Reacción en el sitio de inyección/eritema, dolor en el sitio de perfusión, molestias torácicas, pirexia**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Entre los informes de trombosis venosas, el factor de riesgo subyacente más frecuente fue la presencia de un catéter permanente.

Las reacciones locales en el lugar de inyección fueron poco frecuentes. En los ensayos clínicos, las reacciones locales (descritas como dolor, hematomas o exantema en el sitio de inyección/catéter, quemazón en las venas o flebitis) se produjeron en relación con el 0,2% aproximadamente de las perfusiones.

Población pediátrica
A través de los ensayos clínicos, fueron incluidos 61 sujetos pediátricos que recibieron más de 2500 perfusiones de Cinryze (2-5 años, n=3; 6-11 años, n=32; 12-17 años, n=26). Entre estos niños, las únicas reacciones adversas con Cinryze fueron cefaleas, náuseas, pirexia y eritema en el sitio de perfusión. Ninguna de estas reacciones adversas fue severa y ninguna dio lugar a la suspensión del medicamento.

En general, la seguridad y tolerabilidad de Cinryze son similares en niños, en adolescentes y en adultos.

Para la seguridad con respecto a los agentes transmisibles.

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: Vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Posología
Adultos
Tratamiento de los ataques de angioedema
1000 unidades de CINRYZE ante la primera señal de la aparición de un ataque de angioedema.
Se puede administrar una segunda dosis de 1000 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de
60 minutos.
- **En pacientes que experimentan ataques laríngeos o si se retrasa la iniciación del tratamiento, la segunda dosis se puede dar antes de los 60 minutos.**
-

Prevención habitual de los ataques de angioedema
- **1000 Unidades de CINRYZE cada 3 o 4 días es la dosis inicial recomendada para la prevención habitual de los ataques de angioedema; puede que haya que ajustar el intervalo de dosificación de acuerdo con la respuesta individual. La necesidad continuada de profilaxis regular con CINRYZE deberá ser revisada de forma periódica.**

Prevención de los ataques de angioedema antes de procedimientos
- **1000 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.**
-

Población pediátrica

Adolescentes
Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en adolescentes de 12 a 17 años de edad, la dosis es la misma de los adultos.

Niños
La seguridad y la eficacia de CINRYZE en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas. Los datos que respaldan recomendaciones de dosificación en niños menores de 6 años de edad son muy limitados.

Tratamiento de los ataques de angioedema
2 a 11 años, >25 kg:
- **1000 Unidades de CINRYZE ante la primera señal de la aparición de un ataque agudo.**
- **Se puede administrar una segunda dosis de 1000 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.**

2 a 11 años, 10-25 kg:
- **500 Unidades de CINRYZE ante la primera señal de la aparición de un ataque agudo.**
- **Se puede administrar una segunda dosis de 500 Unidades si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.**

Prevención de los ataques de angioedema antes de procedimientos
2 a 11 años, >25 kg:
- **1000 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.**

2 a 11 años, 10-25 kg:

- **500 Unidades de CINRYZE dentro de las 24 horas anteriores a un procedimiento médico, odontológico o quirúrgico.**

Prevención habitual de los ataques de angioedema
6 a 11 años: 500 Unidades de CINRYZE cada 3 o 4 días es la dosis inicial recomendada para la prevención habitual de los ataques de angioedema. Es posible que haya que ajustar el intervalo de dosificación y la dosis de acuerdo a la respuesta individual. La necesidad continuada de profilaxis regular con CINRYZE deberá ser revisada de forma periódica.

Pacientes ancianos
Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en pacientes ancianos, mayores de 65 años de edad, la dosis es la misma de los adultos.

Pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática
Para el tratamiento, la prevención habitual y la prevención previa a procedimientos en pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática, la dosis es la misma de los adultos.

Método de Administración

Solamente para uso intravenoso (IV).
El producto reconstituido debe ser administrado por inyección IV a una tasa de 1 mL por minuto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.9.0.0.N100

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

En cuanto al plan de gestión del riesgo, se recomienda aprobar.

Adicionalmente, se solicita al interesado que una vez se inicie la comercialización del producto allegue al grupo de farmacovigilancia el informe periódico de seguridad (PSUR/PBRER) en los tiempos establecidos por el Invima, que contemple un análisis del comportamiento del producto en el país incluyendo vinculación de nuevos pacientes y criterios clínicos de diagnóstico para inclusión en el programa, % de eficacia lograda, % de errores de medicación presentados.

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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2.2.2. INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA HUMANA 50 mg/mL

Expediente : 20129239
Radicado : 2017087720 / 20181008234 / 20181019953
Fecha : 05/02/2018
Interesado : Sociedad Inversiones Farmedicall SAS
Fabricante : Green Cross Corporation

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Intravenosa Humana

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:
- Tratamiento combinado con antibióticos, en infecciones bacterianas o virales graves
- A-/hipogammaglobulinemia.

- Purpura Trombocitopénica idiopática.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Síndrome de Guillain-Barre (polineuritis febril subaguda)

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA

Precauciones y advertencias: En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas.

Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto

Reacciones adversas: Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio,
- Accidente cardiovascular,
- Trombosis venosa profunda,
- Embolia pulmonar,
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
- Antecedentes de aterosclerosis,
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
- Edad avanzada,
- Disminución en el gasto cardiaco,
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
- Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
- Obesidad,
- Diabetes mellitus,
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito,
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos,
- Estrógenos
-

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa. Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda,
- Nefropatía tubular proximal,
- Nefrosis osmótica. Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:
- Insuficiencia renal pre-existente,
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes,

- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia,

Paraproteinemia,

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dió como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm3, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento en vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %.

Embarazo y lactancia:
No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.
Población pediátrica. No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:
Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente, puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas.

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada

Interacciones: La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina, puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas, como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

1) Tratamiento de combinación con antibióticos en el caso de infecciones bacterianas o virales graves y A-/hipogammaglobulinemia. La dosis habitual para adultos y niños es entre 2.500 y 5.000 mg y entre 50-150 mg/kg, respectivamente (única dosis), administrada por perfusión intravenosa o infusión intravenosa directa. En caso de inyección intravenosa, la administración debe ser muy lenta.

2) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI): La dosis habitual para el tratamiento de la PTI aguda o crónica es entre 200 y 400 mg/kg por día, administrados durante 5 días consecutivos. Si la respuesta no es la adecuada, se deberán suspender las dosis adicionales.

3) Síndrome de Guillain-Barre: La dosis habitual es de 400 mg/kg por día, administrados durante 5 días consecutivos.

4) Enfermedad de Kawasaki: La dosis habitual es de 400 mg/kg por día, administrados durante 5 días consecutivos (aproximadamente), o 2.000 mg diarios por perfusión intravenosa. Se recomienda que se comience a administrar INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA HUMANA 50 MG/ML , dentro de los 7 días del inicio de la enfermedad de Kawasaki.

5) Velocidad de infusión: 0.01 – 0.02 mL/Kg/min, durante los primeros 30 minutos preferentemente utilizando bomba de infusión: aumentar a un máximo de 0.04 mL /kg/ min si no se observan reacciones adversas.
6) Variación interindividual: Dado que existe considerable variación interindividual en la vida media de la IgG, la dosis adecuada debe determinarse mediante monitorización de la respuesta clínica.

Grupo Etario: Niños y adultos. Precaución con pacientes mayores de 65 años, mujeres en embarazo o madres lactantes, neonatos o bebés de bajo peso al nacer.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017087720

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.12., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Intravenosa Humana

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

- **Tratamiento combinado con antibióticos, en infecciones bacterianas o virales graves**
- **A-/hipogammaglobulinemia.**
- **Purpura Trombocitopénica idiopática.**
- **Enfermedad de Kawasaki.**
- **Síndrome de Guillain-Barre (polineuritis febril subaguda)**

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA

Precauciones y advertencias: En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto

Reacciones adversas: Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- **Infarto al miocardio,**
- **Accidente cardiovascular,**
- **Trombosis venosa profunda,**

- **Embolia pulmonar,**
- **Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:**
- **Antecedentes de aterosclerosis,**
- **Múltiples factores de riesgo cardiovascular,**
- **Edad avanzada,**
- **Disminución en el gasto cardiaco,**
- **Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.**
- **Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,**
- **Obesidad,**
- **Diabetes mellitus,**
- **Trastorno trombofílico adquirido o congénito,**
- **Antecedentes de enfermedad vascular,**
- **Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos,**
- **Estrógenos**
-

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa. Estas reacciones incluyen las siguientes:

- **Necrosis tubular aguda,**
- **Nefropatía tubular proximal,**
- **Nefrosis osmótica. Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:**
- **Insuficiencia renal pre-existente,**
- **Diabetes mellitus,**
- **Hipovolemia,**
- **Medicamentos nefrotóxicos concomitantes,**
- **Pacientes mayores de 65 años,**
- **Sepsia,**

Paraproteinemia,
Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dió como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm3, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento en vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %.

Embarazo y lactancia:
No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.
Población pediátrica. No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:
Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente, puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas.
En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada

Interacciones: La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina, puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas, como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

1) Tratamiento de combinación con antibióticos en el caso de infecciones bacterianas o virales graves y A-/hipogammaglobulinemia. La dosis habitual para adultos y niños es entre 2.500 y 5.000 mg y entre 50-150 mg/kg, respectivamente (única dosis), administrada por perfusión intravenosa o infusión intravenosa directa. En caso de inyección intravenosa, la administración debe ser muy lenta.

2) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI): La dosis habitual para el tratamiento de la PTI aguda o crónica es entre 200 y 400 mg/kg por día, administrados durante 5 días consecutivos. Si la respuesta no es la adecuada, se deberán suspender las dosis adicionales.

3) Síndrome de Guillain-Barre: La dosis habitual es de 400 mg/kg por día, administrados durante 5 días consecutivos.

4) Enfermedad de Kawasaki: La dosis habitual es de 400 mg/kg por día, administrados durante 5 días consecutivos (aproximadamente), o 2.000 mg diarios por perfusión intravenosa. Se recomienda que se comience a administrar INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA HUMANA 50 MG/ML , dentro de los 7 días del inicio de la enfermedad de Kawasaki.

5) Velocidad de infusión: 0.01 – 0.02 mL/Kg/min, durante los primeros 30 minutos preferentemente utilizando bomba de infusión: aumentar a un máximo de 0.04 mL /kg/ min si no se observan reacciones adversas.
6) Variación interindividual: Dado que existe considerable variación interindividual en la vida media de la IgG, la dosis adecuada debe determinarse mediante monitorización de la respuesta clínica.

Grupo Etario: Niños y adultos. Precaución con pacientes mayores de 65 años, mujeres en embarazo o madres lactantes, neonatos o bebés de bajo peso al nacer.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017087720.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, se recomienda aprobar versión 1.0.

Adicionalmente, una vez se de inicio a la comercialización del producto en el país, se solicita allegar al grupo de farmacovigilancia el PSUR/PBRER en los tiempos establecidos por Invima y actualizar el PGR en el momento en el que haya algun cambio post-comercialización, en la información de seguridad del producto, allegando la nueva versión al mismo grupo.

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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2.2.3. REKOVELLE

Expediente : 20132233
Radicado : 2017118564 / 20181027575
Fecha : 15/02/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada mililitro de solución contiene 33.3 microgramos de folitropina delta (Hormona folículo estimulante humana recombinante (FSH))

Forma farmacéutica: Solución para inyección en cartuchos, diseñada para ser utilizada conjuntamente con la pluma para inyección Rekovelle.

Indicaciones: Estimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que se sometieron a técnicas de reproducción asistida (TRA) tales como fertilización in vitro (FIV) o ciclos de inyecciones intracitoplasmáticas de espermatozoides.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Tumores en el hipotálamo o en la glándula pituitaria
- Agrandamiento ovárico o quistes ováricos que no han sido originados por el síndrome de ovario poliquístico
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- Carcinoma de ovario, útero o mama
- Embarazo y lactancia

Rekovelle no se debe utilizar si no se puede obtener una respuesta eficaz, como en el caso de:

- Falla ovárica prematura
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Tumores fibroides incompatibles con el embarazo

Rekovelle está contraindicado durante el embarazo y la lactancia

Precauciones y advertencias:
Rekovelle contiene una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas leves a severas y debe prescribirse únicamente por parte de médicos que estén bien familiarizados con los problemas de infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere de un compromiso de tiempo por parte de los médicos y los profesionales de la salud, al igual que de la disponibilidad de instalaciones adecuadas para la supervisión. El uso seguro y eficaz de Rekovelle requiere monitorización de la respuesta ovárica con ultrasonido, sea solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero regularmente. La pauta posológica de Rekovelle se debe establecer de manera individual para cada paciente, para obtener una respuesta ovárica con un perfil de seguridad y de eficacia favorable. Puede existir variabilidad entre pacientes en la repuesta a la administración de FSH, la cual puede ser reducida en algunas pacientes y excesiva en otras.

Antes de comenzar con el tratamiento, deben evaluarse la infertilidad de la pareja y las contraindicaciones putativas para el embarazo. En especial, se deben examinar las pacientes para identificar hipotiroidismo e hiperprolactinemia, con el fin de administrar el tratamiento específico adecuado.

Las pacientes que se someten a estimulación del crecimiento folicular pueden experimentar agrandamiento ovárico, y pueden estar en riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica. La adherencia a la dosis de Rekovelle y al esquema de administración, y la monitorización cuidadosa del tratamiento, minimizarán la incidencia de tales eventos.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)
Se espera que haya un cierto grado de agrandamiento del ovario como efecto de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en pacientes con síndrome ovárico poliquístico y normalmente remite sin el tratamiento. A diferencia de un agrandamiento ovárico sin complicaciones, el SHO es una afección que puede manifestarse con aumento en la severidad. Incluye el

agrandamiento ovárico marcado, esteroides sexuales elevados en suero y un incremento en la permeabilidad vascular, las cual puede resultar en acumulación de fluidos en las cavidades peritoneal, pleural y, rara vez, pericárdica.

Es importante enfatizar la importancia del cuidado y de la monitorización frecuente del desarrollo folicular con el fin de reducir el riesgo de SHO. Los siguientes síntomas se pueden observar en casos graves de SHO: dolor abdominal, distensión y malestar abdominal, agrandamiento ovárico severo, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales, incluidos náusea, vómito y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrios de electrolitos, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo.

En muy raras ocasiones, el SHO severo puede complicarse con torsión ovárica o eventos tromboembólicos, tales como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto al miocardio.

Rara vez, la respuesta ovárica excesiva al tratamiento con gonadotropinas da origen a un SHO, a menos que se administre hGC para inducir la maduración folicular final. Además, el síndrome se puede volver más grave y prolongarse más si se produce el embarazo. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica, se recomienda suspender la hGC y aconsejar a la paciente que se abstenga de tener coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera por lo menos 4 días. Otras medidas a considerar para reducir el riesgo de SHO, incluyen la administración de un agonista de la GnRH, en vez de hGC, para activar la maduración folicular final. La administración de un agonista de la GnRH puede reducir, pero no eliminar, el riesgo de SHO y solo aplica para los ciclos con antagonista de la GnRH.

El SHO puede progresar rápidamente (entre 24 horas y varios días) hasta volverse un evento médico grave. A menudo sucede después de suspender el tratamiento hormonal. Además como consecuencia de los cambios hormonales durante el embarazo, es posible que ocurra un desarrollo tardío de SHO. Debido al riesgo de desarrollar SHO, las pacientes deben recibir seguimiento por al menos dos semanas después de inducir la maduración folicular final.

Eventos tromboembólicos

Las mujeres con enfermedades tromboembólicas recientes o en curso, o las mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para eventos tromboembólicos, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad grave (índice de masa corporal > 30 kg/m2) o trombofilia, pueden presentar un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante o después del tratamiento con gonadotropinas. El tratamiento con gonadotropinas puede aumentar aún más el riesgo de exacerbación o de incidencia de tales eventos. En

estas mujeres, se deben sopesar los beneficios de la administración de gonadotropinas frente a los riesgos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el embarazo por sí solo, así como el SHO, también generan un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos.

Torsión ovárica

Se ha referido la incidencia de torsión ovárica durante los ciclos de TRA. Es posible que esté asociada con otros factores de riesgo, como SHO, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica, quistes ováricos anteriores o presentes y ovarios poliquísticos. El daño a los ovarios causado por la reducción del suministro de sangre, puede minimizarse con un diagnóstico temprano y la detorsión inmediata.

Embarazo múltiple

El embarazo múltiple implica un aumento en el riesgo de desenlaces adversos durante los periodos perinatal y materno. En pacientes que se someten a procedimientos de TRA, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones reemplazados, la calidad de los mismos y la edad de la paciente, aunque, en raras ocasiones, se puede desarrollar un embarazo de gemelos a partir de transferencias de embriones únicos. Se debe advertir a las pacientes acerca del riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto espontáneo es mayor en pacientes que se someten a una estimulación ovárica controlada por TRA que en la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico, sin importar si el embarazo se logra por concepción espontánea o mediante tratamientos de fertilidad. Se ha reportado que la prevalencia de embarazo ectópico después del TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del sistema reproductor

Existen reportes de neoplasias ováricas y de otras neoplasias del sistema reproductor, benignas y malignas, en mujeres que se han sometido a varios regímenes de tratamiento para la esterilidad. No se ha establecido todavía si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de este tipo de tumores en mujeres estériles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas después de los TRA puede ser ligeramente mayor que en concepciones espontáneas. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características de los padres (por ej., la edad de la madre, las características del esperma) y del embarazo múltiple.
Otras condiciones médicas
Se deben evaluar las condiciones médicas que contraindican el embarazo antes de empezar el tratamiento con Rekovelle.

Contenido de sodio
Rekovelle contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio".

Reacciones adversas:
Las reacciones adversas que se han reportado con más frecuencia durante el tratamiento con REKOVELLE en los estudios clínicos fundamentales (1,012 ciclos) son cefalea (4.2%), malestar pélvico (2.9%), síndrome de hiperestimulación ovárica (2.3%), dolor pélvico (1.6%), náuseas (1.4%), dolor en los anexos del útero (1.4%) y fatiga (1.2%).

En la siguiente tabla (Tabla 2) se muestran las reacciones adversas al medicamento en pacientes tratadas con REKOVELLE en los estudios clínicos fundamentales según la clasificación por órganos y la frecuencia; frecuentes (≥1/100 a <1/10) y poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente:

Tabla 2 Reacciones adversas al medicamento en los estudios clínicos fundamentales

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuente (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuente (1/1,000 a <1/100)**
Trastornos psiquiátricos		Cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia Mareo
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea Vómitos Estreñimiento Malestar abdominal

Trastornos mamarios y del sistema reproductor	SHO Dolor pélvico Dolor en los anexos del útero Malestar pélvico	Hemorragia vaginal Dolor en las mamas Sensibilidad de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Fatiga	

El SHO es un riesgo intrínseco de la estimulación ovárica. Los síntomas gastrointestinales asociados con SHO incluyen dolor abdominal, malestar y distensión, náusea, vómito y diarrea. Se sabe que la torsión ovárica y los eventos tromboembólicos son complicaciones raras del tratamiento de estimulación ovárica.

Interacciones:
No se han llevado a cabo estudios de interacciones con Rekovelle

Vía de administración:
Rekovelle está destinada para su uso por vía subcutánea, preferiblemente en la pared abdominal. La primera inyección de Rekovelle debe realizarse bajo supervisión médica. La administración de Rekovelle por parte del paciente solo se debe realizar en el caso de personas motivadas, que estén entrenadas adecuadamente y que tengan acceso a la asesoría de expertos.

Para consultar las instrucciones de administración con la pluma para inyección de Rekovelle, consulte la sección 6.6 y las "Instrucciones para el uso".

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con REKOVELLE debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad. Los pacientes deben tener información acerca de cómo utilizar la pluma para inyección de REKOVELLE y cómo aplicar las inyecciones.

Dosis
La dosis de REKOVELLE se debe establecer de manera individual por cada paciente, para obtener una respuesta ovárica con un perfil de seguridad y de eficacia favorables (ver la sección 5.1).
La dosis de REKOVELLE se establece en microgramos (µg) y no en unidades internacionales (UI) de actividad biológica (ver la sección 5.1). El esquema de dosificación es específico para REKOVELLE y la dosis en microgramos no se puede aplicar a otras gonadotropinas.

Para el primer ciclo de tratamiento, la dosis diaria individual se determinará con base en la concentración de la hormona antimülleriana (HAM) en suero femenino, un biomarcador de la respuesta ovárica a las gonadotropinas, y en su peso corporal. La dosis se debe establecer con base en una determinación reciente de la HAM (es decir, dentro de los últimos 12 meses), medida por medio de la siguiente prueba de diagnóstico de Roche: Inmunoensayo Elecsys® para la HAM. La dosis diaria individual se debe mantener a lo largo del periodo de estimulación. Para las mujeres con una HAM <15 pmol/L la dosis diaria es de 12 microgramos, sin importar el peso corporal. Para las mujeres con una HAM ≥15 pmol/L, la dosis diaria disminuye de 0.19 a 0.10 microgramos/kg a medida que se incrementa la concentración de HAM (Tabla 1). La dosis se debe ajustar a 0.33 microgramos para que concuerde con la escala de dosificación de la pluma de inyección. La dosis máxima diaria para el primer ciclo de tratamiento es de 12 microgramos.

La concentración de HAM se debe expresar en pmol/L y se debe ajustar al siguiente número entero (Tabla 1). Si la concentración de HAM está en ng/ml, la concentración debe convertirse a pmol/L multiplicando por 7.14 (ng/ml x 7.14 = pmol/L) antes de usar.

Para calcular la dosis de Rekovelle, el peso corporal debe medirse sin zapatos y sin abrigo, justo antes de empezar la estimulación.

Tabla 1 Esquema de dosificación

Concentración de HAM (pmol/L)	**Dosis diaria establecida durante la estimulación**
<15	12 µg
15-16	0.19 µg/kg
17	0.18 µg/kg
18	0.17 µg/kg
19-20	0.16 µg/kg
21-22	0.15 µg/kg
23-24	0.14 µg/kg
25-27	0.13 µg/kg
28-32	0.12 µg/kg
33-39	0.11 µg/kg
≥40	0.10 µg/kg
Ejemplo de redondeo de la concentración de HAM: HAM: 16.6 pmol/L se redondea a 17 pmol/L (siguiente entero)	

El tratamiento con Rekovelle debe iniciarse en el día 2 o 3 después del inicio del sangrado menstrual y debe continuarse hasta que se logre el desarrollo folicular

adecuado, según los resultados de la evaluación por medio de la revisión con ultrasonido únicamente o con la medición adicional de los niveles de estradiol en suero. El desarrollo folicular adecuado se logra en promedio hacia el noveno día de tratamiento (rango de 5 a 20 días). Tan pronto como se observan ≥3 folículos, ≥17 mm, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de gonadotropina coriónica recombinante humana (hGC) o 5,000 UI de hGC, para inducir la maduración final del folículo. Para las pacientes con una respuesta ovárica excesiva, que estén en riesgo de padecer síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), se debe considerar la administración de un agonista de la GnRH en vez de hGC, con el fin de activar la maduración folicular final. La administración de un agonista de la GnRH puede reducir, pero no eliminar, el riesgo de SHO y solo aplica para los ciclos con antagonistas de la GnRH. En caso de que se administre un agonista de la GnRH, no se deben reemplazar los embriones del ciclo más reciente, sino que deben crioconservarse para un uso posterior. Para las pacientes que presentan una respuesta ovárica excesiva, de >35 folículos con un diámetro de ≥12 mm, no se debe activar la maduración folicular final y se debe suspender el ciclo.

Para los ciclos de tratamiento posteriores, la dosis diaria de Rekovelle debe mantenerse o modificarse conforme a la respuesta ovárica de la paciente en el ciclo anterior. Si la paciente presentó una respuesta ovárica adecuada en el ciclo anterior sin desarrollar SHO, se debe administrar la misma dosis diaria de Rekovelle. En caso de que exista una repuesta ovárica reducida en el ciclo anterior, la dosis diaria de Rekovelle en el ciclo siguiente debe incrementarse en un 25 % o en un 50 %, conforme al grado de la respuesta observado. En caso de sobre respuesta ovárica en el ciclo anterior, la dosis diaria de Rekovelle en el ciclo siguiente debe reducirse en un 20 % o en un 33 % conforme al grado de la respuesta observado. Para las pacientes que presentaron SHO o que estuvieron en riesgo de presentarla en el ciclo anterior, la dosis diaria de Rekovelle para el ciclo siguiente debe ser un 33 % más baja que la dosis utilizada en el ciclo donde se presentó SHO o donde existió el riesgo de que se presentara. La dosis diaria máxima es de 24 microgramos

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. 2018001257 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.1.1, 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. 2017118564
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017118564

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1., 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 mililitro de solución contiene 33.3 microgramos de folitropina delta (Hormona folículo estimulante humana recombinante (FSH))

Forma farmacéutica: Solución para inyección en cartuchos, diseñada para ser utilizada conjuntamente con la pluma para inyección Rekovelle.

Indicaciones: Estimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que se sometieron a técnicas de reproducción asistida (TRA) tales como fertilización in vitro (FIV) o ciclos de inyecciones intracitoplasmáticas de espermatozoides.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1**
- **Tumores en el hipotálamo o en la glándula pituitaria**
- **Agrandamiento ovárico o quistes ováricos que no han sido originados por el síndrome de ovario poliquístico**
- **Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida**
- **Carcinoma de ovario, útero o mama**
- **Embarazo y lactancia**

Rekovelle no se debe utilizar si no se puede obtener una respuesta eficaz, como en el caso de:

- **Falla ovárica prematura**
- **Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo**
- **Tumores fibroides incompatibles con el embarazo**

Rekovelle está contraindicado durante el embarazo y la lactancia

Precauciones y advertencias:
Rekovelle contiene una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas leves a severas y debe prescribirse únicamente por

parte de médicos que estén bien familiarizados con los problemas de infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere de un compromiso de tiempo por parte de los médicos y los profesionales de la salud, al igual que de la disponibilidad de instalaciones adecuadas para la supervisión. El uso seguro y eficaz de Rekovelle requiere monitorización de la respuesta ovárica con ultrasonido, sea solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero regularmente. La pauta posológica de Rekovelle se debe establecer de manera individual para cada paciente, para obtener una respuesta ovárica con un perfil de seguridad y de eficacia favorable. Puede existir variabilidad entre pacientes en la repuesta a la administración de FSH, la cual puede ser reducida en algunas pacientes y excesiva en otras.

Antes de comenzar con el tratamiento, deben evaluarse la infertilidad de la pareja y las contraindicaciones putativas para el embarazo. En especial, se deben examinar las pacientes para identificar hipotiroidismo e hiperprolactinemia, con el fin de administrar el tratamiento específico adecuado.

Las pacientes que se someten a estimulación del crecimiento folicular pueden experimentar agrandamiento ovárico, y pueden estar en riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica. La adherencia a la dosis de Rekovelle y al esquema de administración, y la monitorización cuidadosa del tratamiento, minimizarán la incidencia de tales eventos.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)
Se espera que haya un cierto grado de agrandamiento del ovario como efecto de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en pacientes con síndrome ovárico poliquístico y normalmente remite sin el tratamiento. A diferencia de un agrandamiento ovárico sin complicaciones, el SHO es una afección que puede manifestarse con aumento en la severidad. Incluye el agrandamiento ovárico marcado, esteroides sexuales elevados en suero y un incremento en la permeabilidad vascular, las cual puede resultar en acumulación de fluidos en las cavidades peritoneal, pleural y, rara vez, pericárdica.

Es importante enfatizar la importancia del cuidado y de la monitorización frecuente del desarrollo folicular con el fin de reducir el riesgo de SHO. Los siguientes síntomas se pueden observar en casos graves de SHO: dolor abdominal, distensión y malestar abdominal, agrandamiento ovárico severo, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales, incluidos

náusea, vómito y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrios de electrolitos, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo.

En muy raras ocasiones, el SHO severo puede complicarse con torsión ovárica o eventos tromboembólicos, tales como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto al miocardio.

Rara vez, la respuesta ovárica excesiva al tratamiento con gonadotropinas da origen a un SHO, a menos que se administre hGC para inducir la maduración folicular final. Además, el síndrome se puede volver más grave y prolongarse más si se produce el embarazo. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica, se recomienda suspender la hGC y aconsejar a la paciente que se abstenga de tener coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera por lo menos 4 días. Otras medidas a considerar para reducir el riesgo de SHO, incluyen la administración de un agonista de la GnRH, en vez de hGC, para activar la maduración folicular final. La administración de un agonista de la GnRH puede reducir, pero no eliminar, el riesgo de SHO y solo aplica para los ciclos con antagonista de la GnRH.

El SHO puede progresar rápidamente (entre 24 horas y varios días) hasta volverse un evento médico grave. A menudo sucede después de suspender el tratamiento hormonal. Además como consecuencia de los cambios hormonales durante el embarazo, es posible que ocurra un desarrollo tardío de SHO. Debido al riesgo de desarrollar SHO, las pacientes deben recibir seguimiento por al menos dos semanas después de inducir la maduración folicular final.

Eventos tromboembólicos
Las mujeres con enfermedades tromboembólicas recientes o en curso, o las mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para eventos tromboembólicos, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad grave (índice de masa corporal > 30 kg/m2) o trombofilia, pueden presentar un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante o después del tratamiento con gonadotropinas. El tratamiento con gonadotropinas puede aumentar aún más el riesgo de exacerbación o de incidencia de tales eventos. En estas mujeres, se deben sopesar los beneficios de la administración de gonadotropinas frente a los riesgos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el embarazo por sí solo, así como el SHO, también generan un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos.

Torsión ovárica

Se ha referido la incidencia de torsión ovárica durante los ciclos de TRA. Es posible que esté asociada con otros factores de riesgo, como SHO, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica, quistes ováricos anteriores o presentes y ovarios poliquísticos. El daño a los ovarios causado por la reducción del suministro de sangre, puede minimizarse con un diagnóstico temprano y la detorsión inmediata.

Embarazo múltiple

El embarazo múltiple implica un aumento en el riesgo de desenlaces adversos durante los periodos perinatal y materno. En pacientes que se someten a procedimientos de TRA, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado principalmente con el número de embriones reemplazados, la calidad de los mismos y la edad de la paciente, aunque, en raras ocasiones, se puede desarrollar un embarazo de gemelos a partir de transferencias de embriones únicos. Se debe advertir a las pacientes acerca del riesgo potencial de nacimientos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto espontáneo es mayor en pacientes que se someten a una estimulación ovárica controlada por TRA que en la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico, sin importar si el embarazo se logra por concepción espontánea o mediante tratamientos de fertilidad. Se ha reportado que la prevalencia de embarazo ectópico después del TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del sistema reproductor

Existen reportes de neoplasias ováricas y de otras neoplasias del sistema reproductor, benignas y malignas, en mujeres que se han sometido a varios regímenes de tratamiento para la esterilidad. No se ha establecido todavía si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de este tipo de tumores en mujeres estériles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas después de los TRA puede ser ligeramente mayor que en concepciones espontáneas. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características de los padres (por ej., la edad de la madre, las características del esperma) y del embarazo múltiple.

Otras condiciones médicas

Se deben evaluar las condiciones médicas que contraindican el embarazo antes de empezar el tratamiento con Rekovelle.

Contenido de sodio
Rekovelle contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "libre de sodio".

Reacciones adversas:
Las reacciones adversas que se han reportado con más frecuencia durante el tratamiento con REKOVELLE en los estudios clínicos fundamentales (1,012 ciclos) son cefalea (4.2%), malestar pélvico (2.9%), síndrome de hiperestimulación ovárica (2.3%), dolor pélvico (1.6%), náuseas (1.4%), dolor en los anexos del útero (1.4%) y fatiga (1.2%).

En la siguiente tabla (Tabla 2) se muestran las reacciones adversas al medicamento en pacientes tratadas con REKOVELLE en los estudios clínicos fundamentales según la clasificación por órganos y la frecuencia; frecuentes (≥1/100 a <1/10) y poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente:

Tabla 2 Reacciones adversas al medicamento en los estudios clínicos fundamentales

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (1/1,000 a <1/100)
Trastornos psiquiátricos		Cambios de humor
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia Mareo
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea Vómitos Estreñimiento Malestar abdominal
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	SHO Dolor pélvico Dolor en los anexos del útero Malestar pélvico	Hemorragia vaginal Dolor en las mamas Sensibilidad de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Fatiga	

El SHO es un riesgo intrínseco de la estimulación ovárica. Los síntomas gastrointestinales asociados con SHO incluyen dolor abdominal, malestar y distensión, náusea, vómito y diarrea. Se sabe que la torsión ovárica y los eventos tromboembólicos son complicaciones raras del tratamiento de estimulación ovárica.

Interacciones:
No se han llevado a cabo estudios de interacciones con Rekovelle

Vía de administración:
Rekovelle está destinada para su uso por vía subcutánea, preferiblemente en la pared abdominal. La primera inyección de Rekovelle debe realizarse bajo supervisión médica. La administración de Rekovelle por parte del paciente solo se debe realizar en el caso de personas motivadas, que estén entrenadas adecuadamente y que tengan acceso a la asesoría de expertos.

Para consultar las instrucciones de administración con la pluma para inyección de Rekovelle, consulte la sección 6.6 y las "Instrucciones para el uso".

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con REKOVELLE debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad. Los pacientes deben tener información acerca de cómo utilizar la pluma para inyección de REKOVELLE y cómo aplicar las inyecciones.

Dosis
La dosis de REKOVELLE se debe establecer de manera individual por cada paciente, para obtener una respuesta ovárica con un perfil de seguridad y de eficacia favorables.
La dosis de REKOVELLE se establece en microgramos (µg) y no en unidades internacionales (UI) de actividad biológica. El esquema de dosificación es específico para REKOVELLE y la dosis en microgramos no se puede aplicar a otras gonadotropinas.

Para el primer ciclo de tratamiento, la dosis diaria individual se determinará con base en la concentración de la hormona antimülleriana (HAM) en suero femenino, un biomarcador de la respuesta ovárica a las gonadotropinas, y en su peso corporal. La dosis se debe establecer con base en una determinación reciente de la HAM (es decir, dentro de los últimos 12 meses), medida por medio de la siguiente prueba de diagnóstico de Roche: Inmunoensayo Elecsys® para la HAM. La dosis diaria individual se debe

mantener a lo largo del periodo de estimulación. Para las mujeres con una HAM <15 pmol/L la dosis diaria es de 12 microgramos, sin importar el peso corporal. Para las mujeres con una HAM ≥15 pmol/L, la dosis diaria disminuye de 0.19 a 0.10 microgramos/kg a medida que se incrementa la concentración de HAM (Tabla 1). La dosis se debe ajustar a 0.33 microgramos para que concuerde con la escala de dosificación de la pluma de inyección. La dosis máxima diaria para el primer ciclo de tratamiento es de 12 microgramos.

La concentración de HAM se debe expresar en pmol/L y se debe ajustar al siguiente número entero (Tabla 1). Si la concentración de HAM está en ng/ml, la concentración debe convertirse a pmol/L multiplicando por 7.14 (ng/ml x 7.14 = pmol/L) antes de usar.

Para calcular la dosis de Rekovelle, el peso corporal debe medirse sin zapatos y sin abrigo, justo antes de empezar la estimulación.

Tabla 1 Esquema de dosificación

Concentración de HAM (pmol/L)	Dosis diaria establecida durante la estimulación
<15	12 µg
15-16	0.19 µg/kg
17	0.18 µg/kg
18	0.17 µg/kg
19-20	0.16 µg/kg
21-22	0.15 µg/kg
23-24	0.14 µg/kg
25-27	0.13 µg/kg
28-32	0.12 µg/kg
33-39	0.11 µg/kg
≥40	0.10 µg/kg
Ejemplo de redondeo de la concentración de HAM: HAM: 16.6 pmol/L se redondea a 17 pmol/L (siguiente entero)	

El tratamiento con Rekovelle debe iniciarse en el día 2 o 3 después del inicio del sangrado menstrual y debe continuarse hasta que se logre el desarrollo folicular adecuado, según los resultados de la evaluación por medio de la revisión con ultrasonido únicamente o con la medición adicional de los niveles de estradiol en suero. El desarrollo folicular adecuado se logra en promedio hacia el noveno día de tratamiento (rango de 5 a 20 días). Tan pronto como se observan ≥3 folículos, ≥17 mm, se debe administrar una

inyección única de 250 microgramos de gonadotropina coriónica recombinante humana (hGC) o 5,000 UI de hGC, para inducir la maduración final del folículo. Para las pacientes con una respuesta ovárica excesiva, que estén en riesgo de padecer síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), se debe considerar la administración de un agonista de la GnRH en vez de hGC, con el fin de activar la maduración folicular final. La administración de un agonista de la GnRH puede reducir, pero no eliminar, el riesgo de SHO y solo aplica para los ciclos con antagonistas de la GnRH. En caso de que se administre un agonista de la GnRH, no se deben reemplazar los embriones del ciclo más reciente, sino que deben crioconservarse para un uso posterior. Para las pacientes que presentan una respuesta ovárica excesiva, de >35 folículos con un diámetro de ≥12 mm, no se debe activar la maduración folicular final y se debe suspender el ciclo.

Para los ciclos de tratamiento posteriores, la dosis diaria de Rekovelle debe mantenerse o modificarse conforme a la respuesta ovárica de la paciente en el ciclo anterior. Si la paciente presentó una respuesta ovárica adecuada en el ciclo anterior sin desarrollar SHO, se debe administrar la misma dosis diaria de Rekovelle. En caso de que exista una repuesta ovárica reducida en el ciclo anterior, la dosis diaria de Rekovelle en el ciclo siguiente debe incrementarse en un 25 % o en un 50 %, conforme al grado de la respuesta observado. En caso de sobre respuesta ovárica en el ciclo anterior, la dosis diaria de Rekovelle en el ciclo siguiente debe reducirse en un 20 % o en un 33 % conforme al grado de la respuesta observado. Para las pacientes que presentaron SHO o que estuvieron en riesgo de presentarla en el ciclo anterior, la dosis diaria de Rekovelle para el ciclo siguiente debe ser un 33 % más baja que la dosis utilizada en el ciclo donde se presentó SHO o donde existió el riesgo de que se presentara. La dosis diaria máxima es de 24 microgramos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017118564 y la información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017118564 para el producto de la referencia.

En cuanto al plan de gestión del riesgo se recomienda aprobar el plan de gestión del riesgo versión 4.0. Una vez se de inicio a la comercialización del producto en el país, se solicita allegar al grupo de farmacovigilancia el PSUR/PBRER en los tiempos establecidos por Invima y actualizar el PGR en el momento en el que haya algún cambio post-comercialización, en la

información de seguridad del producto, allegando la nueva versión al mismo grupo.

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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2.3 RENOVACIONES

3.2.3.1 PNEUMOVAX ® 23 (VACUNA PNEUMOCOCO POLIVALENTE)

Expediente : 19983100
Radicado : 20181023317
Fecha : 08/02/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada dosis de 0.5 mL contiene 25 mcg de polisacáridos capsulares de 23 tipos de *Streptococcus pneumoniae*: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. (Nomenclatura danesa).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Pneumovax®23 está indicada para vacunar contra la enfermedad por pneumococo provocada por los tipos de pneumococo incluidos en la vacuna.

Se recomienda la vacunación con Pneumovax®23 para los siguientes individuos seleccionados:
Personas inmunocompetentes

- Vacunación de rutina para personas de 50 años de edad o mayores.
- Personas ≥ 2 años de edad con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar crónica (incluidas la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el enfisema), o diabetes mellitus.
- Personas ≥ 2 años de edad con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o pérdidas de líquido cefalorraquídeo.
- Personas ≥ 2 años de edad con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía).
- Personas ≥ 2 años de edad que viven en entornos o ambientes sociales especiales (se incluye a los nativos de Alaska y a ciertas poblaciones de indios americanos).

Personas inmunocomprometidas
personas ≥ 2 años de edad, incluidas aquéllas con infección por HIV, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, malignidades generalizadas, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquéllas que recibieron un transplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna. Si se produjera una reacción anafiláctica aguda motivada por cualquiera de los componentes de la vacuna, se debe tener a disposición en forma inmediata una inyección de epinefrina (1:1000).

Precauciones y advertencias:
Generales
Si la vacuna se utiliza en personas que reciben terapia inmunosupresora puede ocurrir que no se obtenga la respuesta de anticuerpos séricos esperada, y se puede producir un potencial deterioro de las respuestas inmunes futuras a los antígenos contra pneumococo.

La administración intradérmica puede provocar reacciones locales severas.

Se debe actuar con la debida precaución y atención cuando se administre pneumovax®23 a personas con la función cardiovascular y/o pulmonar severamente comprometida, en quienes una reacción sistémica podría significar un riesgo importante.
Cualquier enfermedad respiratoria febril u otra infección activa es motivo suficiente para aplazar el uso de pneumovax® 23, salvo cuando, en opinión del médico, suspender el agente implique un riesgo aún mayor.

En pacientes que requieran una profilaxis con penicilina (o con cualquier antibiótico) contra una infección por pneumococo, se debe continuar con dicha profilaxis luego de la vacunación con pneumovax® 23.

Como con cualquier vacuna, la vacunación con pneumovax®23 puede no resultar en protección completa en todos los sujetos.

Embarazo
Se desconoce si pneumovax®23 puede causar daño fetal al ser administrado a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Pneumovax®23 debe ser administrado a mujeres embarazadas sólo si resulta claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si esta vacuna es excretada o no en la leche materna humana. Se debe actuar con precaución al administrar pneumovax®23 a una mujer en período de lactancia.

Uso pediátrico
Pneumovax®23 no se recomienda para uso en niños menores de 2 años de edad. La seguridad y efectividad en los niños menores de dos años no ha sido establecida. Los niños en este grupo de edad responden en forma deficiente a los tipos capsulares contenidos en esta vacuna.

Adultos mayores
Personas de 65 años de edad o mayores, fueron reclutados en diferentes estudios clínicos de pneumovax®23 antes y después del otorgamiento de licencias. En el estudio mas grande, la seguridad de pneumovax®23 en adultos de 65 años o mayores (n=629) fue comparada a la seguridad de pneumovax®23 en adultos entre los 50 y 64 años (n=379). Los pacientes del estudio fueron ambulatorios y tenían prevalescencia de enfermedades crónicas asociadas a la edad. Los datos clínicos no sugieren un incremento en la cantidad o severidad de los efectos adversos, dentro de pacientes mayores de 65 años comparados con aquellos entre 50 – 64 años. Sin embargo como estos pacientes no pueden tolerar intervenciones médicas de la misma forma que pacientes más jóvenes, una frecuencia más alta y/o una mayor severidad de las reacciones en algunos individuos mayores no puede ser tratada. Reportes post-comercialización, han sido recibidos, en los cuales ciertos adultos mayores frágiles, con condiciones co-mórbidas múltiples habían experimentado efectos adversos severos y complicaciones clínicas después de la vacunación.

Reacciones adversas:
En los estudios clínicos y/o en la experiencia de postcomercialización con Pneumovax®23 se han informado las siguientes experiencias adversas: Reacciones en el sitio de inyección, consistiendo en dolor, inflamación, eritema, calor, hinchazón, rigidez local, disminución en la movilidad de la extremidad y edema periférico en la extremidad inyectada. En raras oportunidades se informaron reacciones del tipo celulitis. Dichas reacciones del tipo celulitis reportadas en la postcomercialización aparecen en un tiempo de inicio corto desde la administración de la vacuna Las reacciones locales pueden estar acompañadas por signos y síntomas sistémicos que incluyen fiebre, leucocitosis y un incremento en valores de laboratorio de la proteína sérica c-reactiva.

Las experiencias adversas más comunes reportadas en ensayos clínicos fueron fiebre (≤38.8ºC/102ºF), reacciones en el sitio de inyección que incluían inflamación, eritema, calor, hinchazón y rigidez local.

En un ensayo clínico, una tasa incrementada de reacciones locales autolimitadas han sido observadas con la revacunación a los 3-5 años seguidos de la vacunación primaria. Fue reportado que de todas las experiencias adversas en el sitio de inyección la tasa en sujetos ≥65 años de edad fue mayor en la siguiente revacunación (79.3%) que en la vacunación primaria (52.9%). Las tasa de todas las experiencias adversas reportadas para el sitio de la inyección para las revacunaciones y vacunaciones primarias las cuales fueron de 50 a 64 años de edad fueron similares (79.6% y 72.8% respectivamente). En ambos grupos de edad, la revacunación mostró un incremento en la tasa de criterios de valoración compuestos (cualquiera de los siguientes: dolor moderado, dolor severo, y/o rigidez prolongada en el sitio de inyección), comparado con las vacunaciones primarias. Entre los sujetos ≥65 años de edad el criterio de valoración compuesto fue de 30.6% y 10.4% de revacunación y vacunación primaria, respectivamente, mientras que en los sujetos de 50-64 años de edad, el criterio de valoración compuesto reportado fue de 35.5% y 18.9% respectivamente. Las reacciones en el sitio de la inyección ocurrieron durante los 3 días de periodo de monitoreo y típicamente resueltos al quinto día. La tasa sobre todas las experiencias adversas fue similar entre ambas vacunaciones, la primaria y la revacunación, de acuerdo a la edad. Las experiencias adversas sistémicas más comunes fueron: astenia / fatiga, mialgia y dolor de cabeza. De acuerdo a lo observado hubo un pequeño incremento (≤13%) en el uso de analgésicos post-vacunación, el cual retornaba a su estado base para el día 5.

Otras experiencias adversas informadas en ensayos clínicos y/o en la experiencia de postcomercialización incluyeron:
Sistémicas
Celulitis
Astenia
Fiebre
Malestar
Escalofrio
Sistema digestivo
Náuseas
Vómitos
Sistema Hematológico/ Linfático
Linfadenitis
Linfadenopatía
Trombocitopenia en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática estabilizada
Anemia hemolítica en pacientes que habían presentado otros trastornos hematológicos
Leucocitosis
Hipersensibilidad

Reacciones anafilácticas
Enfermedad del suero
Edema angioneurótico
Sistema musculoesquelético
Artralgia
Artritis
Mialgia
Sistema nervioso
Cefalea
Parestesia
Radiculoneuropatía
Síndrome de Guillain-Barré
Convulsión febril
Piel
Comezón
Urticaria
Eritema multiforme

Interacciones:
Utilización con otras vacunas
Se recomienda administrar la vacuna contra pneumococo al mismo tiempo que la vacuna de la influenza (por medio de una inyección separada en el otro brazo) sin que se incrementen los efectos colaterales ni disminuya la respuesta de anticuerpos a cualquiera de las vacunas†. En contraposición con la vacuna contra pneumococo, la aplicación de la vacuna de la influenza se recomienda en forma anual para las poblaciones correspondientes.

Pneumovax®23 y Zostavax® no deben ser administrados al mismo tiempo puesto que el uso concomitante en un estudio clínico resultó en una reducción de la inmunogenicidad de Zostavax®. En este estudio clínico, la inmunogenicidad del Pneumovax®23 no se vio afectada por la administración de Zostavax®. Se debe considerar la administración de las dos vacunas separadas por al menos cuatro semanas.

Vía de administración:
Subcutánea o intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Para el producto en presentación en vial
Siempre que el envase y la solución lo permitan, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionadas en forma visual antes de la administración en busca de partículas y decoloración. Pneumovax®23 es una solución clara e incolora.

Retire 0,5 mL del frasco ampolla utilizando una aguja y una jeringa estériles, libres de conservantes, antisépticos y detergentes.

Administre una sola dosis de 0,5 mL de Pneumovax®23 en forma subcutánea o intramuscular (preferentemente en el músculo deltoides o en el muslo medio lateral) con la debida precaución para evitar su administración intravascular.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estériles diferentes para cada paciente individual, a fin de evitar la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

Conserve los frascos ampolla sin abrir o abiertos a una temperatura de 2-8°C. La vacuna se utiliza directamente tal como se la provee. No es necesario realizar ninguna dilución o reconstitución. Contiene fenol al 0,25% como preservante. Todas las vacunas deben ser descartadas luego de la fecha de vencimiento.

Para el producto en presentación en jeringa pre-llenada
La jeringa pre-llenada es para un solo uso. Inyecte todo el contenido de la jeringa.

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 Decreto 1782 de 2014
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181023317
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181023317

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los estudios clínicos que soportan las indicaciones para el producto y actualización de la información sobre eficacia clínica, dado que en la información allegada manifiestan "un meta-análisis de nueve ensayos controlados randomizados de vacunas contra Pneumococo llegó a la conclusión que la vacuna contra Pneumococo es eficaz para reducir la frecuencia de neumonía por Pneumococo no bacterémica en grupos de adultos de bajo riesgo, pero no en grupos de alto riesgo. La efectividad de la vacuna no se pudo confirmar para ciertos grupos de pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo, el estudio no pudo incorporar suficiente cantidad de pacientes sin vacunar de cada grupo de enfermedades.", información que se correlaciona con el meta-

análisis de 33 estudios observacionales de Tin y colaboradores publicado en mayo de 2017.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe aclarar el cambio en la indicación en la expresión "malignidades generalizadas"

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar información postcomercialización de la vacuna incluidos los reportes en Colombia.

En cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

Sistema de expresión

Bancos celulares

Estudios de excursión de temperatura

Validación de la cadena de frío

Seguridad de agentes adventicios

Aclaración de fabricación

Caracterización

Descripción del proceso

Control de materiales

Control de pasos críticos e intermedios

Validación del proceso y/o evaluación

Validación de técnicas

Análisis de lote

Impurezas

Sistema de envase cierre

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Fisicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Se debe allegar plan de gestión del riesgo consecuente con el perfil del producto y que incluya las actividades de minimización para los riesgos descritos y actividades de farmacovigilancia, según lo establecido en la Guía para el Diligenciamiento del Formato de Evaluación y Presentación de Evaluación Farmacológica para Medicamentos Biológicos – SEMNNIMB.

3.2.3.2 ADACEL® VACUNA COMBINADA DE TOXOIDES TETANICO Y DIFTERICO ADSORBIDOS CON COMPONENTE PERTUSIS.

Expediente : 19986384
Radicado : 20181028475
Fecha : 15/02/2018
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:
Cada vial conteniendo 0,5 mL de vacuna contiene:

- 5LF de Toxoide Tetánico
- 2LF de Toxoide Diftérico
- 2.5mcg de Toxoide Pertúsico
- 5mcg de Hemaglutinina filamentosa
- 5mcg de Fimbrias tipo 2 y 3

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Inmunización de refuerzo activo para la prevención del tétanos, la difteria y la tos ferina como dosis única en personas de 4 a 64 años de edad

Contraindicaciones: Hipersensibilidad: La vacunación está contraindicada en personas con antecedentes de reacción sistémica de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Adacel® o de reacción potencialmente mortal tras una administración previa de la vacuna o de una vacuna que contenga uno o varios de los componentes de Adacel®. Dada la incertidumbre sobre qué componente de la vacuna puede ser el causante, no debe administrarse ninguno de los componentes. Si se está considerando la posibilidad de administrar más vacunas, se puede remitir a dichas personas a un alergólogo para que realice una evaluación.

Trastornos neurológicos agudos: La administración de cualquier vacuna antipertussis, incluida Adacel®, está contraindicada en casos de encefalopatía (p.ej., coma, disminución del grado de consciencia, convulsiones prolongadas) de etiología desconocida que haya aparecido en los 7 días posteriores a la administración de una vacuna antipertussis.

Precauciones y advertencias:
Generalidades: Antes de administrar Adacel®, los profesionales de la salud deberán informar al receptor o al padre, madre o tutor de éste sobre los beneficios y los riesgos de la vacunación, preguntar sobre el estado de salud reciente del receptor, repasar sus antecedentes en busca de posibles casos de hipersensibilidad a la vacuna o a vacunas similares, revisar los antecedentes de vacunaciones, descartar la presencia de cualquier contraindicación a la vacunación y cumplir con todos los requisitos locales relativos a la información que se haya de dar al receptor o al tutor antes de la vacunación.

Es sumamente importante preguntar al receptor, al padre, la madre o el tutor por cualquier síntoma o signo de reacción adversa que pueda haberse presentado después de una dosis previa de la vacuna.

En las tasas y la intensidad de los episodios adversos que aparecen en los receptores del toxoide tetánico influyen la cantidad de dosis previas y el nivel de antitoxinas preexistentes. Como ocurre con cualquier vacuna, Adacel® puede no proteger al 100% de las personas vacunadas.

Precauciones relacionadas con la vía de administración: No administre Adacel® por inyección intravascular: asegúrese de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo.

La vacuna no debe administrarse por vía intradérmica ni subcutánea. Adacel® no debe administrarse en las nalgas.

Enfermedades febriles o agudas: En casos de enfermedad aguda o febril, deberá posponerse la vacunación, pero, en general, la presencia de enfermedades con febrícula no debe ser motivo para posponer la vacunación.

Alteraciones hematológicas: Debido a que toda inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la aplicación en personas con trastornos hemorrágicos (como la hemofilia o la trombocitopenia) o en personas sometidas a tratamiento anticoagulante, no deben administrarse inyecciones intramusculares de Adacel® a dichas personas a menos que los posibles beneficios sean mayores que el riesgo de la administración. Si se decide administrar a dichas personas cualquier producto por vía intramuscular, deberá hacerse con precaución y

tomando las medidas necesarias para evitar el riesgo de que se formen hematomas después de la inyección.

Alteraciones inmunitarias: Se deberá evaluar la posibilidad de que aparezcan reacciones alérgicas en personas sensibles a los componentes de la vacuna. Tras la administración de ADACEL® pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, incluso en personas sin antecedentes de hipersensibilidad a los componentes del producto.

Como sucede con otros productos, se deberán tener a mano una solución de clorhidrato de epinefrina (1:1.000) y otros fármacos apropiados para su uso inmediato si se produjeran reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad aguda.

Los profesionales de la salud deben estar familiarizados con las recomendaciones vigentes sobre el tratamiento inicial de la anafilaxis en entornos no hospitalarios, incluido el manejo adecuado de las vías respiratorias.
En las personas inmunocomprometidas (ya sea por enfermedad o por tratamiento) puede no obtenerse la respuesta inmunitaria esperada. Si es factible, deberá considerarse la posibilidad de demorar la vacunación hasta que hayan concluido los tratamientos inmunosupresores. No obstante, en las personas con inmunodeficiencia crónica (p.ej., en casos de infección por VIH) se recomienda la vacunación, aunque la formación de anticuerpos podría ser limitada.

Alteraciones neurológicas: No debe administrarse Adacel® a personas con trastornos neurológicos progresivos o inestables, epilepsia incontrolada o encefalopatía progresiva, hasta que se haya establecido un régimen de tratamiento, se haya estabilizado la afección y los beneficios sean claramente mayores que los riesgos.

Un estudio realizado por el Instituto de Medicina (IOM) de los Estados Unidos descubrió pruebas de una relación causal entre el toxoide tetánico y la neuritis braquial y el síndrome de Guillain-Barré (SGB). Cuando se haya presentado un SGB dentro de las 6 semanas posteriores a la administración previa de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de administrar Adacel® o cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en un análisis minucioso de los posibles beneficios y riesgos.

Se han notificado algunos casos de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, mononeuropatías periféricas y mononeuropatías de pares craneales tras la administración de vacunas que contenían toxoide tetánico y/o diftérico, aunque el IOM llegó a la conclusión de que los datos no eran adecuados para confirmar o descartar la existencia de una relación causal entre esos trastornos y la vacunación.

Mujeres embarazadas: No se ha evaluado el efecto de Adacel® en el desarrollo del embrión y del feto. No se recomienda la vacunación durante el embarazo a menos que exista un riesgo seguro de contraer pertussis. Dado que la vacuna está inactivada, el riesgo para el embrión o el feto es improbable. Deberán evaluarse minuciosamente los beneficios frente a los riesgos de administrar Adacel® durante el embarazo cuando haya un probable riesgo de exposición a un contacto familiar o durante un brote en la comunidad.

Madres lactantes: No se ha evaluado el efecto de la administración de Adacel® durante la lactancia. Ya que Adacel® está inactivada, es improbable cualquier riesgo para la madre o el lactante. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto sobre los lactantes de la administración de Adacel® a sus madres. Deben evaluarse los riesgos y los beneficios de la vacunación antes de tomar una decisión con respecto a la vacunación de una madre lactante.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas en los ensayos clínicos: Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las obtenidas en los ensayos de otra vacuna y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Sin embargo, la información sobre reacciones adversas procedente de los ensayos clínicos sirve de base para identificar los episodios adversos que parecen estar relacionados con el uso de la vacuna y para estimar las tasas de dichos episodios. La inocuidad de Adacel® se evaluó en un total de 5.818 sujetos que recibieron una sola dosis de Adacel® en 6 ensayos clínicos (298 niños de 4 o más años de edad, 1.508 adolescentes, 2.842 adultos de menos de 65 años de edad y 1.170 adultos de 65 o más años de edad). La reacción más común en el lugar de la inyección (respuesta obtenida mediante interrogatorio) fue el dolor. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se produjeron en los 3 días siguientes a la vacunación y su duración media fue inferior a 3 días. La reacción sistémica más frecuente fue el cansancio en los niños y el dolor de cabeza en los adolescentes y adultos (18 a 64 años). La reacción sistémica informada con más frecuencia fue mialgia en adultos de 65 o más años de edad. Se indicó la presencia de fiebre en menos del 10% de los vacunados. Estas reacciones fueron por lo general transitorias y de intensidad leve a moderada. Además, entre los adolescentes y adultos, la incidencia de reacciones sistémicas y en el lugar de la inyección tras la administración de Adacel® fue similar a la observada tras administrar una dosis de refuerzo de la vacuna Td. En los niños, la frecuencia de reacciones observadas en el lugar de la inyección y de la presencia de fiebre tras la administración de Adacel® fue considerablemente inferior a la observada tras administrar Quadracel® (DTaP-IPV) como dosis de refuerzo a niños de edades comprendidas entre los 4 y los 6 años. Excepto en el caso de la fiebre, las tasas de reacciones sistémicas observadas fueron similares en ambas vacunas. En la Tabla 1 se muestra la frecuencia de las reacciones sistémicas y en el lugar de la inyección (respuestas obtenidas mediante interrogatorio) en dos ensayos clínicos. Se informaron dos episodios adversos graves durante el estudio Td506 que se consideraron relacionados con la vacunación: un caso de migraña intensa con parálisis facial unilateral y un diagnóstico de compresión nerviosa en el cuello y el brazo izquierdo. Ambas afecciones se resolvieron de forma espontánea o con tratamiento.

Tabla 1: Frecuencia (%) de reacciones (respuestas obtenidas mediante interrogatorio) observadas en ensayos clínicos con niños, adolescentes y adultos entre 0 y 14 días después de recibir una única dosis de ADACEL®

Reacciones (respuestas obtenidas mediante interrogatorio)	Niños 4 - 6 años (N = 298)	Adolescentes 11 - 17 años (N = 1.184)	Adultos 18 - 64 años (N = 1.752)	Adultos 65 años o más (N = 1.153)
Reacciones en el lugar de la inyección				
Dolor	39,6	77,8	65,7	43,0
Hinchazón	24,2	20,9	21,0	18,1
Eritema	34,6	20,8	24,7	24,3
Reacciones sistémicas				
Fiebre (≥38,0°C)	8,7	5,0	1,4	0,5
Dolor de cabeza	16,4	43,7	33,9	18,2
Náuseas	9,4	13,3	9,2	N.S.*
Diarrea	14,4	10,3	10,3	N.S.*
Vómitos	8,1	4,6	3,0	N.S.*
Anorexia	21,5	N.S.*	N.S.*	N.S.*
Erupción cutánea	8,4	2,7	2,0	N.S.*
Dolor corporal o debilidad muscular† / mialgia‡	6,4	30,4	21,9	28,4
Articulaciones doloridas o inflamadas	4,0	11,3	9,1	N.S.*
Cansancio§ / malestar**	31,5	30,2	24,3	17,2
Escalofríos	7,1	15,1	8,1	N.S.*
Inflamación de los ganglios linfáticos axilares	5,4	6,6	6,5	N.S.*

* No se solicitó mediante interrogatorio.
† Dolor corporal o debilidad muscular fue el término usado en el interrogatorio en los ensayos realizados en niños, adolescentes y adultos de 18 a 64 años de edad.
‡ Mialgia fue el término usado en el interrogatorio en el ensayo realizado en adultos de 65 o más años de edad.
§ Cansancio fue el término usado en el interrogatorio en los ensayos realizados en niños, adolescentes y adultos de 18 a 64 años de edad.
** Malestar fue el término usado en el interrogatorio en el ensayo realizado en adultos de 65 o más años de edad.

Tabla 2: Frecuencia (%) de reacciones (respuestas obtenidas mediante interrogatorio) observadas en adolescentes y adultos tras una nueva administración de ADACEL® a los 5 y 10 años, respectivamente

Reacciones (respuestas obtenidas mediante interrogatorio)	Nueva administración de ADACEL®	
	Después de 5 años*	Después de 10 años†
	Adolescentes y adultos 16 - 69 años (N = 544)	Adultos 20 - 72 años (N = 361)
Reacciones en el lugar de la inyección		
Dolor	87,6	87,8
Eritema / enrojecimiento	28,6	23,1
Hinchazón	25,6	20,5
Reacciones sistémicas		
Fiebre	6,5	4,2
Dolor de cabeza	53,2	40,6
Mialgia	61,0	60,1
Malestar	38,2	29,4

* Reacciones adversas observadas entre 0 y 14 días después de la vacunación.
† Reacciones adversas observadas entre 0 y 7 días después de la vacunación.

Datos de la experiencia posterior a la comercialización: Durante el uso posterior a la comercialización de Adacel® se han notificado espontáneamente otros episodios adversos, que se indican a continuación. Debido a que estos episodios se han informado de forma voluntaria y proceden de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Se decidió incluir estos episodios en el prospecto teniendo en cuenta uno o más de los factores siguientes:

1) Gravedad del episodio, 2) frecuencia con que se comunicó, o 3) grado de relación causal con Adacel®.

Trastornos del sistema inmunitario: Reacción de hipersensibilidad (anafiláctica) (angioedema, edema, erupción cutánea, hipotensión) Trastornos del sistema nervioso: Parestesia, hipoestesia, síndrome de Guillain-Barré, neuritis braquial, parálisis facial, convulsiones, síncope, mielitis
Trastornos cardíacos: Miocarditis
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Prurito, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Miositis, espasmo muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Tras la administración de Adacel® a adolescentes y adultos se han notificado reacciones extensas (>50 mm) en el lugar de la inyección, y la inflamación de la extremidad con extensión desde el lugar de la inyección hasta más allá de una o ambas articulaciones. Estas reacciones suelen comenzar dentro de las 24 a 72 horas posteriores a la vacunación, y pueden cursar con eritema, calor, sensibilidad al tacto o dolor en el lugar de la inyección, y se resuelven por sí solas en un plazo de 3 a 5 días. El riesgo parece depender de la cantidad de dosis previas de vacuna antipertussis acelular recibidas. Moretones y abscesos estériles en el lugar de la inyección.

Interacciones:
Interacciones de la vacuna con otros medicamentos:
Los tratamientos inmunosupresores pueden interferir en el desarrollo de la respuesta inmunitaria esperada.

Administración simultánea de otras vacunas: Adacel® puede administrarse en adolescentes de 11 a 12 años simultáneamente con una dosis de vacuna antigripal inactivada trivalente y con una dosis de vacuna contra la hepatitis B.

El uso simultáneo de Adacel® y de la vacuna antigripal inactivada trivalente fue evaluado en un ensayo clínico en el que participaron 696 adultos de edades comprendidas entre los 19 y los 64 años. Los perfiles de inocuidad e inmunogenicidad en los adultos que recibieron las vacunas simultáneamente fueron similares a los observados cuando las vacunas se administraron en distintas ocasiones con un mes de diferencia.

El uso simultáneo de Adacel® y de la vacuna contra la hepatitis B se evaluó en un ensayo clínico en el que participaron 269 adolescentes de 11 a 12 años. Los perfiles de inocuidad e inmunogenicidad en los adolescentes que recibieron las vacunas simultáneamente fueron similares a los observados cuando las vacunas se administraron en distintas ocasiones con un mes de diferencia. No se observó interferencia alguna en las respuestas inmunitarias de cualquiera de los antígenos de la vacuna cuando se administraron Adacel® y la vacuna contra la hepatitis B simultáneamente o por separado.
Las vacunas administradas simultáneamente deben inyectarse con jeringas distintas y en lugares diferentes, preferiblemente en distintas extremidades. Adacel® no debe mezclarse en una misma jeringa con otros productos de administración parenteral.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Calendario de vacunación con Adacel® deberá seguir las recomendaciones locales. Adacel® (0,5 mL) deberá administrarse como una dosis de refuerzo por vía intramuscular. Puede administrarse otra dosis de Adacel® para reforzar la inmunidad contra la difteria, el tétanos y la pertussis en intervalos de 5 a 10 años. El lugar preferible es el músculo deltoides. No deben administrarse dosis fraccionarias (dosis <0,5 mL). No se ha determinado el efecto de las dosis fraccionarias en cuanto a la seguridad y la eficacia.

El uso de Adacel® en el tratamiento de heridas propensas al tétanos debe seguir las recomendaciones locales.

Como se muestra en la Tabla 3, el Comité Asesor Nacional de Inmunización (NACI) de Canadá y el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) de Estados Unidos han emitido directrices para la profilaxis del tétanos en el tratamiento rutinario de heridas.

Antecedentes de vacunación contra el tétanos	Heridas leves y limpias		Todas las demás heridas	
	Td*	IGT† (Humana)	Td*	IGT† (Humana)
Indeterminado o <3 dosis de una serie de vacunación‡	Sí	No	Sí	Sí
≥3 dosis recibidas en una serie de vacunación‡	No§	No	No**	No††

* Toxoides tetánico y diftérico tipo adulto.
† Inmunoglobulina tetánica, administrada en lugar distinto del Td.
‡ La vacunación primaria es como mínimo 3 dosis a intervalos de edad apropiados.
§ Sí, si han pasado >10 años desde la última dosis de refuerzo.
** Sí, si han pasado >5 años desde la última dosis de refuerzo.
†† Sí, si se sabe que las personas tienen un estado de inmunodeficiencia humoral considerable (p.ej., VIH, agammaglobulinemia) ya que la respuesta inmunitaria al toxoide tetánico puede ser subóptima.

Debe realizarse un intento riguroso para determinar si un paciente ha concluido la vacunación primaria. Las personas que han concluido la vacunación primaria contra el tétanos y que tienen heridas leves y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación con toxoide tetánico si no han recibido toxoide tetánico en los 10 años anteriores. En el caso de heridas propensas al tétanos (p.ej., heridas contaminadas con suciedad, heces, tierra y saliva, heridas punzantes, avulsiones y heridas ocasionadas por misiles, aplastamiento, quemaduras o congelación), es apropiada una dosis de refuerzo si el paciente no ha recibido una preparación con toxoide tetánico en los 5 años anteriores

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: La vacuna tétano-difteria-pertussis acelular fue registrada por primera vez el 20 de Mayo de 1999 en Canadá, actualmente tiene licencia en 66 países

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

- Evaluación farmacológica por Decreto 1782 de 2014
- Inserto versión Agosto 2012
- Información para prescribir versión Junio 2012

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los estudios clínicos que soportan las indicaciones para el producto de la referencia.

En cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

Especificaciones de material de envase

Proceso de manufactura

Estudios de estabilidad

Certificado de buenas prácticas de manufactura

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Fisicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe allegar información postcomercialización de la vacuna incluidos los reportes en Colombia.

3.2.3.3 ZENAL B ® 20

Expediente : 19933137
Radicado : 20181028922
Fecha : 16/02/2018
Interesado : BCN Medical S .A

Composición: Cada 100 mL contiene 20 g de Proteína de la cual no menos del 95% corresponde a albúmina humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen de sangre circulante cuando la deficiencia de volumen ha sido demostrada y el empleo de un coloide es adecuado.

La selección de la albúmina en comparación con el coloide artificial dependerá de la situación clínica individual del paciente con base en las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o pacientes con reacciones alérgicas a la albúmina. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión enfermedad cardiaca. Infección pulmonar severa, anemia crónica y pacientes deshidratados.

Precauciones y advertencias:
La sospecha de alergia o reacciones de tipo anafiláctico requieren descontinuación inmediata de la inyección. En el caso de shock, el tratamiento médico estándar debe ser implementado.

La albumina debe ser empleado con precaución en condiciones donde la hipervolemia y sus consecuencias o la hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplos de estas condiciones son:

- Insuficiencia cardiaca descompensada
- Hipertensión
- Varices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anemia severa
- Anuria renal y post-renal

El efecto osmótico – coloidal de la albumina humana 200g/L es aproximadamente 4 veces el plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando la albumina concentrada es administrada, se debe tener especial cuidado con la hidratación adecuada del paciente. Los pacientes deben ser monitoreados adecuadamente para prevenir la sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana 200g/L son relativamente bajas en electrolitos comparadas con las soluciones de albumina 40-50 g/L. Cuando la

albumina es administrada, el estatus de electrolitos de los pacientes debe ser monitoreado y pasos apropiados deben ser tomados para restaurar y mantener el balance de electrolitos.

Las soluciones de albuminas no deben ser diluidas con agua para inyección ya que se puede generar hemolisis en el recipiente.

Si comparativamente grandes volúmenes deben ser reemplazados, son necesarios controles de coagulación y hematocrito. Se debe tener cuidado para asegurar la adecuada sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

La hipervolemia puede ocurrir si la dosificación y la velocidad de infusión no son ajustadas a la situación circulatoria del paciente. A los primeros signos clínicos de carga cardiovascular (dolor de cabeza, disnea, congestión de la vena yugular) o incremento de la presión sanguínea, aumento de la presión venosa y edema pulmonar, la infusión debe ser detenida inmediatamente.

Medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de la sangre humana o plasma incluye selección de donantes, tamizaje de las donaciones individuales y pools de plasma para marcadores específicos de inactivación de virus. Además de esto, cuando los medicamentos preparados de sangre humana o plasma son administrados, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes u otros patógenos.

No hay reportes de transmisión de virus con la albumina fabricada cumpliendo las especificaciones de la farmacopea europea mediante procesos establecidos.
La vacunación apropiada (Hepatitis A y B) deben ser consideradas para pacientes quienes reciben soluciones de albumina derivadas de plasma regularmente o repetidamente.

Es fuertemente recomendado que cada vez que Zenalb® 20 es administrado a un paciente, el nombre y el número de lote del producto sean registrados en orden a mantener un enlace entre el paciente y el lote del producto

Reacciones adversas:
Reacciones moderadas como enrojecimiento, urticaria, fiebre y nausea se presentan raramente. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando la velocidad de infusión es baja o la infusión es detenida. Muy rara vez ocurren reacciones severas tales como shock. En estos casos, la infusión debe ser detenida y tratamiento apropiado debe ser iniciado.

Experiencia post-comercialización: Efectos adversos adicionales han sido reportados espontáneamente incluyendo rigores, hipertensión, hipotensión, escalofríos, taquicardia, temblores, broncoespasmo, disnea, opresión en el pecho, estridor y vértigo

Interacciones:
No son conocidas interacciones específicas de albumina humana con otros medicamentos.

Vía de administración:
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
La concentración de la preparación de albumina, dosificación y velocidad de infusión deben ser ajustadas a los requerimientos individuales del paciente.

Posología: La dosis requerida depende de la talla del paciente, la severidad del trauma o enfermedad y sobre el fluido continuo y pérdida de proteínas. Medidas del adecuado volumen circulante más que los niveles de albumina en plasma deben ser empleados para determinar la dosis requerida.
Si la albumina humana va a ser administrada, el desempeño hemodinámico debe ser monitoreado regularmente y puede incluir:

- Presión arterial sanguínea y pulso
- Presión venosa central
- Presión arterial pulmonar
- Salida de orina
- Electrolitos
- Hemotocritos/hemoglobina

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Historial comercial: La primera aprobación de mercadeo a nivel mundial para Zenalb 4.5 fue el 23 de abril de 1993 (IBD) y la de Zenalb 20 fue el 27 de abril de 1993 (IBD) en el Reino Unido. Después de la primera aprobación para ambos, Zenalb 4.5 y Zenalb 20 en el Reino Unido, Zenalb 4.5 ha sido autorizado en otros ocho países adicionales y Zenalb 20 en veinticinco países.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos 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. 20181028922

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los estudios clínicos que soportan las indicaciones para el producto de la referencia.

En cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos relacionados a continuación los cuales se detallaran en el acto administrativo:

Requerimientos principio activo.

Requerimientos producto terminado.

Requerimiento CVL.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Fisicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar información postcomercialización analizada del producto incluidos los reportes en Colombia

3.2.3.4 ORENCIA® SOLUCION INYECTABLE PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA 125 mg/mL

Expediente : 20041743
Radicado : 2017103759 / 20181019458
Fecha : 02/02/2018
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 125mg de Abatacept

Forma farmacéutica: Solución Inyectable para Administración Subcutánea

Indicaciones:
1. Artritis Reumatoidea (AR) Temprana del Adulto

Orencia® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexato (MTX). Orencia puede usarse en combinación con metotrexato.

2 Artritis Reumatoidea del Adulto
Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. ORENCIA puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

3. Limitaciones Importantes de Uso
Orencia® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del TNF. No se recomienda administrar Orencia® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoidea (AR), como la anakinra.

Contraindicaciones: Orencia® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a Orencia® o a alguno de sus componentes.

Precauciones y advertencias: No se recomienda el tratamiento concomitante con Orencia y un antagonista del TNF (Antagonistas del factor de Necrosis Tumoral).

Se puede producir anafilaxis o reacciones anafilactoides luego de la primera infusión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó un caso de anafilaxis fatal luego de la primera infusión de Orencia. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con Orencia. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración de Orencia e instituir la terapia adecuada, y se debe discontinuar el uso de Orencia de manera permanente.

Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con Orencia a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, afecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. No debe ser administrado a pacientes con infecciones graves como sepsis, abscesos, tuberculosis e infecciones oportunistas.

Antes de iniciar el tratamiento con Orencia para detectar la presencia de tuberculosis latente a través de una prueba cutánea de la tuberculina. ORENCIA

no ha sido estudiado en pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de orencia en pacientes con tuberculosis latente. Los pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo deben ser tratados de la manera habitual antes de comenzar el tratamiento con Orencia se debe evaluar a los pacientes.

Los tratamientos antirreumáticos fueron asociados con la reactivación de la hepatitis B. Por lo tanto, se deben realizar análisis de detección de hepatitis viral de acuerdo con las directrices publicadas antes de comenzar el tratamiento con Orencia.

No se deben administrar vacunas vivas atenuadas concurrentemente con Orencia Sobre la base de su mecanismo de acción, Orencia podría inactivar la eficacia de algunas vacunas. o dentro de los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento. Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil tengan actualizadas sus vacunas de acuerdo con las directivas de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con Orencia.

El tratamiento con Orencia en pacientes con artritis reumatoidea y EPOC debe administrarse con precaución y se deberá monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la afección respiratoria.

Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células T, incluido Orencia, afecten las defensas del huésped contra las infecciones, debido a que las células T participan en las respuestas inmunitarias celulares.

Reacciones adversas:
Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones serias y las malignidades.
Los eventos adversos que se informaron más comúnmente fueron cefalea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y náuseas.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron infección del tracto respiratorio superior, bronquitis y herpes zoster. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron neumonía, infección localizada y bronquitis.

Los eventos agudos relacionados con la infusión clínicos (reacciones adversas producidas dentro de la hora posterior al comienzo de la infusión) reportados en los Estudios III, IV y V fueron más comunes entre los pacientes tratados con Orencia que entre los pacientes tratados con placebo (9% con Orencia, 6% con el placebo). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron mareos, cefalea e hipertensión.

Los eventos agudos relacionados con la infusión que se informaron en >0,1% y ≤1% de los pacientes tratados con Orencia fueron síntomas cardiopulmonares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, rubefacción, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, rash y sibilancia. La mayoría de estas reacciones fueron leves (68%) a moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con Orencia debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los estudios clínicos controlados, 6 pacientes tratados con Orencia y 2 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión.

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con Orencia por vía intravenosa, hubo dos casos (<0,1%) de anafilaxis o reacciones anafilactoides. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con Orencia y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de Orencia.

En el Estudio V, hubo 37 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron tratamiento con Orencia y 17 pacientes con EPOC tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con Orencia desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 88%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Orencia que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes tratados con Orencia que en los pacientes tratados con placebo (27% y 6% respectivamente), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC (3 de 37 pacientes [8%]) y neumonía (1 de 37 pacientes [3%])
Los eventos adversos que se observaron en el 3% o más de los pacientes y al menos con una frecuencia 1% mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que participaron en los estudios controlados con placebo en AR fueron: Cefalea, Nasofaringitis, Mareos, Tos, Dolor de espalda, Hipertensión, Dispepsia, Infección urinaria, Rash y Dolor de extremidades. Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitoclástica).

Interacciones:
Antagonistas del TNF
La administración concomitante de antagonistas del TNF y Orencia estuvo asociada con un aumento del riesgo de infecciones serias sin que aumentara significativamente la eficacia respecto del tratamiento sólo con antagonistas del

TNF. El tratamiento concomitante con Orencia y antagonistas del TNF no está recomendado.

Otros Tratamientos Biológicos para la AR
La experiencia no es suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia de Orencia administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra; por lo tanto, esta asociación no está recomendada.

Prueba de Glucosa en Sangre
Los productos farmacéuticos parenterales que contienen maltosa pueden interferir en las lecturas de los monitores de glucosa en sangre que usan tiras reactivas con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ). Los sistemas de monitoreo de glucosa basados en la GDH-PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en Orencia para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreos de glucosa en sangre que cuando reciben Orencia por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis basados en la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
Grupo etario: adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo.

Dosificación:
Artritis Reumatoidea del Adulto:
Orencia 125 mg debe ser administrado mediante inyección subcutánea una vez a la semana y puede iniciarse con o sin una dosis de carga intravenosa. Para pacientes que inicien la terapia con una dosis de carga intravenosa, Orencia se debe iniciar con una infusión intravenosa única (según las categorías de peso corporal enumeradas en la Tabla 1), seguida por la primera inyección subcutánea de 125 mg administrada dentro del lapso de 1 día de la infusión intravenosa.

Los pacientes que pasen de la terapia intravenosa con Orencia a la administración subcutánea deben recibir la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Tabla 1: Dosis de ORENCIA para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto

Peso Corporal del Paciente	Dosis	Número de Viales[a]
Menos de 60 kg	500 mg	2
De 60 a 100 kg	750 mg	3
Más de 100 kg	1000 mg	4

[a] Cada vial de ORENCIA contiene 250 mg de abatacept para administración

Artritis Idiopática Juvenil:
No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Orencia por inyección subcutánea en pacientes de menos de 18 años de edad

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 la Auto No. 2017014085 emitido mediante Acta No. No. 03 de 2017, numeral 3.2.3.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017103759
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017103759

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4., teniendo en cuenta que existe evidencia acumulada que soporta la necesidad de incluir metotrexato (MTX) como agente de primera línea, salvo en aquellos casos donde está contraindicado.

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

3.2.3.5. ORENCIA® 250 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA

Expediente : 19976227
Radicado : 2017055644/20181008623/20181019424
Fecha : 18/01/2018
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.
Fabricante : Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, LTD. Liability Company

Composición: Cada vial contiene 262,5 mg de Abatacept

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable Intravenosa.

Indicaciones:

1. Artritis Reumatoidea (AR) Temprana del Adulto
ORENCIA® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexato (MTX). ORENCIA® puede usarse en combinación con metotrexato.

2. Artritis Idiopática Juvenil
Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo, quienes no han respondido adecuadamente a otros fármacos incluyendo un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF).

3. Artritis Reumatoidea del Adulto
Orencia® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. Orencia puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritisreumatoidea (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

4. Limitaciones Importantes de Uso
Orencia® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del TNF. No se recomienda administrar Orencia® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoidea (AR), como la anakinra.

Contraindicaciones:

Orencia® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a Orencia® o a alguno de sus componentes

Precauciones y advertencias:

No se recomienda el tratamiento concomitante con Orencia y un antagonista del TNF (Antagonistas del factor de Necrosis Tumoral).
Se puede producir anafilaxis o reacciones anafilactoides luego de la primera infusión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó un caso de anafilaxis fatal luego de la primera infusión de Orencia. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración de 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 dentro de los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento. Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil tengan actualizadas sus vacunas de acuerdo con las directivas de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA.
El tratamiento con Orencia en pacientes con artritis reumatoidea y EPOC debe administrarse con precaución y se deberá monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la afección respiratoria.

Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células T, incluido Orencia, afecten las defensas del huésped contra las infecciones, debido a que las células T participan en las respuestas inmunitarias celulares.
Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones serias y las malignidades.
Los eventos adversos que se informaron más comúnmente fueron cefalea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y náuseas.
Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron infección del tracto respiratorio superior, bronquitis y herpes zoster. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron neumonía, infección localizada y bronquitis.
Los eventos agudos relacionados con la infusión clínicos (reacciones adversas producidas dentro de la hora posterior al comienzo de la infusión) reportados en los Estudios III, IV y V fueron más comunes entre los pacientes tratados con ORENCIA que entre los pacientes tratados con placebo (9% con ORENCIA, 6% con el placebo). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron mareos, cefalea e hipertensión.
Los eventos agudos relacionados con la infusión que se informaron en >0,1% y ≤1% de los pacientes tratados con ORENCIA fueron síntomas cardiopulmonares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, rubefacción, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, rash y sibilancia. La mayoría de estas reacciones fueron leves (68%) a moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con ORENCIA debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los estudios clínicos controlados, 6 pacientes tratados con ORENCIA y 2 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión.
En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA por vía intravenosa, hubo dos casos (<0,1%) de anafilaxis o reacciones anafilactoides. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de ORENCIA.
En el Estudio V, hubo 37 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron tratamiento con ORENCIA y 17 pacientes con EPOC tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con ORENCIA desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 88%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos

serios fue mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (27% y 6% respectivamente), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC (3 de 37 pacientes [8%]) y neumonía (1 de 37 pacientes [3%])
Los eventos adversos que se observaron en el 3% o más de los pacientes y al menos con una frecuencia 1% mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que participaron en los estudios controlados con placebo en AR fueron: Cefalea, Nasofaringitis, Mareos, Tos, Dolor de espalda, Hipertensión, Dispepsia, Infección urinaria, Rash y Dolor de extremidades.
Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitoclástica)

Interacciones:
Antagonistas del TNF
La administración concomitante de antagonistas del TNF y ORENCIA estuvo asociada con un aumento del riesgo de infecciones serias sin que aumentara significativamente la eficacia respecto del tratamiento sólo con antagonistas del TNF. El tratamiento concomitante con ORENCIA y antagonistas del TNF no está recomendado.
Otros Tratamientos Biológicos para la AR
La experiencia no es suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia de ORENCIA administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra; por lo tanto, esta asociación no está recomendada.
Prueba de Glucosa en Sangre
Los productos farmacéuticos parenterales que contienen maltosa pueden interferir en las lecturas de los monitores de glucosa en sangre que usan tiras reactivas con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ). Los sistemas de monitoreo de glucosa basados en la GDH-PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en ORENCIA para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreos de glucosa en sangre que cuando reciben ORENCIA por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis basados en la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa.

Dosificación y grupo etario:

Grupo etario: Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo.
Dosificación:

Artritis Reumatoidea del Adulto:
ORENCIA intravenoso debe administrarse en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, según el esquema de dosificación basado en el intervalo de peso que se especifica en la Tabla 1. Luego de la administración intravenosa inicial, se debe administrar una infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosis de ORENCIA para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto

Peso Corporal del Paciente	**Dosis**	**Número de Viales[a]**
Menos de 60 kg	500 mg	2
De 60 a 100 kg	750 mg	3
Más de 100 kg	1000 mg	4

[a] Cada vial de ORENCIA contiene 250 mg de abatacept para administración
Artritis Idiopática Juvenil:
La dosis recomendada de ORENCIA para pacientes de 6 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil cuyo peso sea menos de 75 kg es de 10 mg/kg por vía intravenosa y se calcula en función del peso corporal del paciente al momento de cada administración. Los pacientes pediátricos que pesen 75 kg o más deberán recibir ORENCIA de acuerdo con el régimen de dosificación intravenosa para adultos, sin exceder la dosis máxima de 1000 mg. ORENCIA debe administrarse mediante infusión por vía intravenosa durante 30 minutos. Después de la administración inicial, ORENCIA debe administrarse nuevamente a las 2 y 4 semanas y luego cada 4 semanas.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2017013227 del 07 de noviembre de 2017, conceptuado enl Acta No. 02 de 2017 numeral 3.2.3.10., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017055644
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017055644

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4., teniendo en cuenta que existe evidencia acumulada que soporta la necesidad de incluir metotrexato (MTX) como agente de primera línea, salvo en aquellos casos donde está contraindicado.

La Sala recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, dado que el interesado se ajusta a los requerimientos emitidos en el Acta No. No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4., en cuanto a las precauciones y advertencias y la certificación de no cambios y adicionalmente teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 262,5 mg de Abatacept
Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable intravenosa.

Indicaciones:

<u>Artritis reumatoide</u>

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 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.

<u>Artritis idiopática juvenil poliarticular</u>

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.

Contraindicaciones:

Orencia® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a Orencia® o a alguno de sus componentes

Precauciones y advertencias:

No se recomienda el tratamiento concomitante con Orencia y un antagonista del TNF (Antagonistas del factor de Necrosis Tumoral).
Se puede producir anafilaxis o reacciones anafilactoides luego de la primera infusión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó un caso de anafilaxis fatal luego de la primera infusión de Orencia. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración de 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 dentro de los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento. Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil tengan actualizadas sus vacunas de acuerdo con las directivas de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA.

El tratamiento con Orencia en pacientes con artritis reumatoidea y EPOC debe administrarse con precaución y se deberá monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la afección respiratoria.
Existe la posibilidad de que los fármacos que inhiben la activación de las células T, incluido Orencia, afecten las defensas del huésped contra las infecciones, debido a que las células T participan en las respuestas inmunitarias celulares.
Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones serias y las malignidades.

Los eventos adversos que se informaron más comúnmente fueron cefalea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y náuseas.
Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron infección del tracto respiratorio superior, bronquitis y herpes zoster. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron neumonía, infección localizada y bronquitis.

Los eventos agudos relacionados con la infusión clínicos (reacciones adversas producidas dentro de la hora posterior al comienzo de la infusión) reportados en los Estudios III, IV y V fueron más comunes entre los pacientes tratados con ORENCIA que entre los pacientes tratados con placebo (9% con ORENCIA, 6% con el placebo). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron mareos, cefalea e hipertensión.

Los eventos agudos relacionados con la infusión que se informaron en >0,1% y ≤1% de los pacientes tratados con Orencia fueron síntomas cardiopulmonares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, rubefacción, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, rash y sibilancia. La mayoría de estas reacciones fueron leves (68%) a moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes

tratados con Orencia debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los estudios clínicos controlados, 6 pacientes tratados con Orencia y 2 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión.

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con Orencia por vía intravenosa, hubo dos casos (<0,1%) de anafilaxis o reacciones anafilactoides. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con Orencia y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de Orencia.

En el Estudio V, hubo 37 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron tratamiento con Orencia y 17 pacientes con EPOC tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con Orencia desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 88%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Orencia que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes tratados con Orencia que en los pacientes tratados con placebo (27% y 6% respectivamente), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC (3 de 37 pacientes [8%]) y neumonía (1 de 37 pacientes [3%])
Los eventos adversos que se observaron en el 3% o más de los pacientes y al menos con una frecuencia 1% mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que participaron en los estudios controlados con placebo en AR fueron: Cefalea, Nasofaringitis, Mareos, Tos, Dolor de espalda, Hipertensión, Dispepsia, Infección urinaria, Rash y Dolor de extremidades.
Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitoclástica)

Interacciones:
Antagonistas del TNF
La administración concomitante de antagonistas del TNF y Orencia estuvo asociada con un aumento del riesgo de infecciones serias sin que aumentara significativamente la eficacia respecto del tratamiento sólo con antagonistas del TNF. El tratamiento concomitante con Orencia y antagonistas del TNF no está recomendado.

Otros Tratamientos Biológicos para la AR

La experiencia no es suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia de Orencia administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra; por lo tanto, esta asociación no está recomendada.

Prueba de Glucosa en Sangre
Los productos farmacéuticos parenterales que contienen maltosa pueden interferir en las lecturas de los monitores de glucosa en sangre que usan tiras reactivas con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ). Los sistemas de monitoreo de glucosa basados en la GDH-PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en Orencia para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreos de glucosa en sangre que cuando reciben Orencia por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis basados en la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa.

Dosificación y grupo etario:

Grupo etario: Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo.
Dosificación:

Artritis Reumatoidea del Adulto:
Orencia intravenoso debe administrarse en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, según el esquema de dosificación basado en el intervalo de peso que se especifica en la Tabla 1. Luego de la administración intravenosa inicial, se debe administrar una infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosis de ORENCIA para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto

Peso Corporal del Paciente	Dosis	Número de Viales[a]
Menos de 60 kg	500 mg	2
De 60 a 100 kg	750 mg	3
Más de 100 kg	1000 mg	4

[a] Cada vial de Orencia contiene 250 mg de abatacept para administración
Artritis Idiopática Juvenil:

La dosis recomendada de Orencia para pacientes de 6 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil cuyo peso sea menos de 75 kg es de 10 mg/kg por vía intravenosa y se calcula en función del peso corporal del paciente al momento de cada administración. Los pacientes pediátricos que pesen 75 kg o más deberán recibir Orencia de acuerdo con el régimen de dosificación intravenosa para adultos, sin exceder la dosis máxima de 1000 mg. ORENCIA debe administrarse mediante infusión por vía intravenosa durante 30 minutos. Después de la administración inicial, Orencia debe administrarse nuevamente a las 2 y 4 semanas y luego cada 4 semanas.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

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

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1 HIZENTRA 1g/5mL
HIZENTRA 2g/10mL
HIZENTRA 4g/20mL

Expediente : 20052622 / 20060251 / 20060252
Radicado : 20171012842 / 20181012843 / 20181012846
Fecha : 25/01/2018
Interesado : CSL Behring AG

Composición:
Cada Vial por 5ml contiene Inmunoglobulina Humana Normal 1g (20%)
Cada Vial por 10ml contiene Inmunoglobulina Humana Normal 2g (20%)
Cada Vial por 20ml contiene Inmunoglobulina Humana Normal 4g (20%)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como: agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas. Inmunodeficiencia común variable. Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de wiskott aldrich. Deficiencias de subclases de igg con

infecciones recurrentes. Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipo gammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia, éste es un trastorno extremadamente infrecuente, en todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad. Hizentra no debe administrase por vía intravascular. Advertencias y precauciones especiales de uso: en caso de administración accidental de hizentra en vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de shock. Debe respetarse estrictamente la velocidad de perfusión indicada en la sección "dosificación / forma de administración: velocidad de perfusión". Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante su primer periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier acontecimiento adverso durante y 20 minutos después de la perfusión. Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.las reacciones alérgicas verdaderas son infrecuentes. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti-iga, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-iga para los que el tratamiento con medicamentos de igg sea la única opción, deberán cambiar al tratamiento con hizentra únicamente bajo una estricta supervisión médica. En casos muy infrecuentes, la inmunoglobulina humana puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana. Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que: los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la perfusión inicial lenta del producto (= 15 ml/hora/punto). Monitorear cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes durante el periodo de perfusión y por al menos 20 minutos después de la administración. Durante la perfusión y al menos una hora después, particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les cambie el tratamiento por un producto alternativo o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la última perfusión. La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la detención inmediata de la inyección. En caso de shock, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

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:

- Modifiación de posología
- Modificación de indiaciones.

- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión 4 de Mayo 2017

Nueva dosificación:
Posología para adultos y niños
Puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética, de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero. El siguiente régimen de dosificación se proporciona como guía:

Terapia de reemplazo
El régimen de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrados niveles estables de IgG, las dosis de mantenimiento deben dividirse en dosis más pequeñas y administrarse a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal.

Para pacientes que están cambiando el tratamiento intravenoso, la dosis mensual se divide en dosis más pequeñas y se administra a intervalos repetidos.

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis, para elevar los niveles mínimos a niveles deseados.

Terapia inmunomoduladora en pacientes con CIDP
La terapia con Hizentra se inició una semana después de la última infusión IVIg. La dosis subcutánea recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg acorde al peso corporal por semana. La dosis semanal puede dividirse en dosis menores y ser administrada en la cantidad de veces deseada por semana. Para la dosificación cada dos semanas, duplique las dosis semanales de Hizentra.

Para alcanzar la respuesta clínica deseada se podrá necesitar adaptar la dosis. La respuesta clínica individual del paciente debe ser la consideración principal en el ajuste de la dosis.

Posología para niños y adolescentes
La posología se determina por peso corporal como en el caso de los adultos. Hizentra se evaluó en 21 niños de 2 a 11 años y 12 adolescentes de 12 a 16 años en dos estudios clínicos.

Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos, menores de 18 años, con CIDP.

Población geriátrica
Dado que la dosis se administra por peso corporal y se ajusta a la respuesta clínica de las condiciones arriba mencionadas, no se considera que la dosis en la población geriátrica sea diferente de aquella en los sujetos de 18 a 65 años de edad.

Nuevas indicaciones:
Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.
- Inmunodeficiencia común variable.
- Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott Aldrich.
- Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes.

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Terapia inmunomoduladora:

- Hizentra se indicó para el tratamiento de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés) como terapia de mantenimiento para evitar la recaída de la discapacidad y deterioro neuromuscular.

Nuevas contraindiaciones, precauciones y advertencias:

Contraindiaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia tipo I y II. Este es un trastorno extremadamente infrecuente. En todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad.

Advertencias y precauciones de uso
Vía de administración
Hizentra es exclusivamente para uso subcutáneo y no debe administrarse por vía intravascular. En caso de administración accidental de Hizentra en un vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de choque.

Debe respetarse estrictamente la velocidad de infusión indicada en la sección “Posología/Forma de administración: Velocidad de infusión”. Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante sus primeras infusiones

supervisadas, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier evento adverso durante y por lo menos, 20 minutos después de la infusión.

Hipersensibilidad/anafilaxia
Las reacciones alérgicas verdaderas son infrecuentes. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA para los que el tratamiento con medicamentos de IgG sea la única opción, deberán cambiar al tratamiento con Hizentra únicamente bajo una estricta supervisión médica.

En casos raros, la inmunoglobulina humana puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos raros, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que los pacientes:

- no sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la infusión inicial lenta del producto (≤ 15 ml/hora/sitio).
- son monitoreados cuidadosamente ante la presencia de cualquier síntoma durante el periodo de infusión y por al menos 20 minutos después de la administración. Durante la infusión y al menos una hora después, particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les cambie el tratamiento por un producto alternativo o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la última infusión, para detectar potenciales eventos adversos.

La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la interrupción inmediata de la inyección. En caso de choque, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

Tromboembolismo
Eventos tromboembólicos arteriales y venosos tales como: infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, y embolia pulmonar se han asociado con el uso de inmunoglobulinas. Deberá prestarse especial atención a pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos tales como: edad avanzada, uso de estrógenos, uso de catéteres vasculares , antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, factores de riesgo

cardiovascular (incluyendo el historial de aterosclerosis y/o alteración del gasto cardiaco), estados de hipercoagulabilidad adquiridos o heredados, los periodos prolongados de inmovilización, hipovolemia grave y enfermedades que aumentan la viscosidad en la sangre.

Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor e inflamación de las extremidades, déficit neurológico focal, se aconseja consultar a su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes del uso de inmunoglobulinas.

Síndrome de Meningitis Aséptica (SMA)
Casos de SMA han ocurrido con el uso de la inmunoglobulina intravenosa o subcutánea. El síndrome por lo general comienza dentro de varias horas a dos días después del tratamiento con inmunoglobulina. SMA se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: cefalea intensa, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los pacientes que presentan signos y síntomas de la SMA deben recibir un examen neurológico completo, incluyendo los estudios de LCR, para descartar otras causas de meningitis. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede resultar en una remisión de SMA dentro de varios días sin secuelas.

Información acerca de la seguridad con respecto a agentes transmisibles
Hizentra se produce con plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, así como la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/eliminación de virus (ver sección “Propiedades/Efectos”). A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es aplicable en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos, como el VIH, el VHB y el VHC, y para los virus no envueltos VHA y el parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es confiable en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad viral.

Se recomienda que, cada vez que se administre Hizentra a un paciente, se tome nota del nombre y del número de lote del medicamento, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos Indeseables

Resumen del perfil de seguridad
Dado que los estudios clínicos se desarrollan bajo condiciones controladas, las tasas de reacción adversa al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos de un producto farmacéutico podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se han observado Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) en 7 estudios fase III en pacientes con PID (n = 231) y en un estudio fase III en pacientes con CIDP (n = 115) con Hizentra (total N = 346).

Las RAM reportadas en estos estudios clínicos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas (SOC y nivel de término de preferencia). La frecuencia por paciente se ha evaluado utilizando los criterios siguientes:
Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100) y raras (≥1/10000 a <1/1000). Para las RAMs espontáneas posteriores a la comercialización, la frecuencia de reporte se categoriza como desconocida.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) asociadas con Hizentra obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización, tasa de reporte por paciente

Categoría MedDRA de órganos o sistemas	**Categoría de frecuencia de RFA con el término de preferencia de MedDRA para reacciones adversas**	**Categoría de frecuencia de RFA**
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
	Reacciones anafilácticas	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefálea (incluso migraña)	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
	Síndrome de meningitis aséptica, temblor (incluso hiperactividad psicomotora)	Poco frecuente

	Sensación de ardor	Desconocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente
	Enrojecimiento	Poco frecuente
	Eventos embólicos y trombóticos	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Diarrea, nauseas, vómitos	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy frecuente
	Prurito, urticaria	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dolor musculoesquelético (inclusive artritis, espasmos musculares y debilidad muscular)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en sitio de infusión, enfermedad similar a la influenza (incluso nasofaringitis)	Muy frecuente
	Pirexia, fatiga (inclusive malestar), dolor de pecho, dolor, escalofríos (inclusive hipotermia)	Frecuente
	Úlcera del sitio de infusión	Desconocida
Exploraciones complementarias	Incremento de la creatina en la sangre	Poco frecuente

Efectos de la clase
Ninguno conocido excepto reacciones en el lugar de la infusión de IgSC.

Población pediátrica
En los estudios clínicos con Hizentra se mostró un perfil de seguridad general similar en pacientes pediátricos y adultos.

Población geriátrica
La escasa información disponible de los estudios clínicos no mostró ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes ≥ 65 años de edad respecto al de los pacientes más jóvenes. La experiencia posterior a la comercialización de Hizentra en pacientes ≥ 65 años de edad muestra un perfil de seguridad general similar entre este grupo de edad y los pacientes más jóvenes.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar las 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 del cuidado de la salud a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Para consultar la información relativa a la seguridad con respecto a agentes transmisibles.

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

Nueva dosificación:
Posología para adultos y niños
Puede ser necesario personalizar la dosis para cada paciente, dependiendo de la farmacocinética, de la respuesta clínica y de la concentración mínima de IgG en suero. El siguiente régimen de dosificación se proporciona como guía:

Terapia de reemplazo
El régimen de dosificación por vía subcutánea debe alcanzar un nivel sostenido de IgG. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g/kg (1,0 a 2,5 ml/kg) de peso corporal. Puede ser necesario dividir la administración de esta dosis en varios días. Una vez logrados niveles estables de IgG, las dosis de mantenimiento deben dividirse en dosis más pequeñas y administrarse a intervalos repetidos para alcanzar una dosis mensual acumulada del orden de 0,4 a 0,8 g/kg (2,0 a 4,0 ml/kg) de peso corporal.

Para pacientes que están cambiando el tratamiento intravenoso, la dosis mensual se divide en dosis más pequeñas y se administra a intervalos repetidos.

Se debe medir y evaluar la concentración mínima conjuntamente con la respuesta clínica del paciente. Dependiendo de la respuesta clínica (p. ej. el índice de infección), se puede considerar ajustar la dosis y/o el intervalo entre las dosis, para elevar los niveles mínimos a niveles deseados.

Terapia inmunomoduladora en pacientes con CIDP
La terapia con Hizentra se inició una semana después de la última infusión IVIg. La dosis subcutánea recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg acorde al peso corporal por semana. La dosis semanal puede dividirse en dosis menores y

ser administrada en la cantidad de veces deseada por semana. Para la dosificación cada dos semanas, duplique las dosis semanales de Hizentra.

Para alcanzar la respuesta clínica deseada se podrá necesitar adaptar la dosis. La respuesta clínica individual del paciente debe ser la consideración principal en el ajuste de la dosis.

Posología para niños y adolescentes
La posología se determina por peso corporal como en el caso de los adultos. Hizentra se evaluó en 21 niños de 2 a 11 años y 12 adolescentes de 12 a 16 años en dos estudios clínicos.

Hizentra no se evaluó en estudios clínicos en pacientes pediátricos, menores de 18 años, con CIDP.

Población geriátrica
Dado que la dosis se administra por peso corporal y se ajusta a la respuesta clínica de las condiciones arriba mencionadas, no se considera que la dosis en la población geriátrica sea diferente de aquella en los sujetos de 18 a 65 años de edad.

Nuevas indicaciones:
Terapia sustitutiva en adultos y niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- **Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas.**
- **Inmunodeficiencia común variable.**
- **Inmunodeficiencia combinada grave y síndrome de Wiskott Aldrich.**
- **Deficiencias de subclases de IgG con infecciones recurrentes.**

Terapia sustitutiva en mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Terapia inmunomoduladora:

- **Hizentra se indicó para el tratamiento de pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés) como terapia de mantenimiento para evitar la recaída de la discapacidad y deterioro neuromuscular.**

Nuevas contraindiaciones, precauciones y advertencias:

Contraindiaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hiperprolinemia tipo I y II. Este es un trastorno extremadamente infrecuente. En todo el mundo sólo se conocen unas cuantas familias con esta enfermedad.

<u>Trombocitopenia severa y desordenes de la coagulación</u>

Advertencias y precauciones de uso
Vía de administración
Hizentra es exclusivamente para uso subcutáneo y no debe administrarse por vía intravascular. En caso de administración accidental de Hizentra en un vaso sanguíneo, los pacientes pueden entrar en estado de choque.

Debe respetarse estrictamente la velocidad de infusión indicada en la sección "Posología/Forma de administración: Velocidad de infusión". Es necesario supervisar estrictamente a los pacientes durante sus primeras infusiones supervisadas, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier evento adverso durante y por lo menos, 20 minutos después de la infusión.

Hipersensibilidad/anafilaxia
Las reacciones alérgicas verdaderas son infrecuentes. En particular, pueden producirse en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA para los que el tratamiento con medicamentos de IgG sea la única opción, deberán cambiar al tratamiento con Hizentra únicamente bajo una estricta supervisión médica.

En casos raros, la inmunoglobulina humana puede causar un descenso súbito de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia en los pacientes que reciben inmunoglobulina humana por primera vez o, en casos raros, cuando se cambia el producto de inmunoglobulina humana o se ha interrumpido el tratamiento durante más de ocho semanas.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que los pacientes:

- **no sean sensibles a la inmunoglobulina humana, mediante la infusión inicial lenta del producto (≤ 15 ml/hora/sitio).**

son monitoreados cuidadosamente ante la presencia de cualquier síntoma durante el periodo de infusión y por al menos 20 minutos después de la administración. Durante la infusión y al menos una hora después, particularmente en pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con inmunoglobulina humana, los pacientes a los que se les cambie el tratamiento por un producto alternativo o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la última infusión, para detectar potenciales eventos adversos.

La sospecha de una reacción alérgica o anafiláctica exige la interrupción inmediata de la inyección. En caso de choque, debe administrarse el tratamiento médico habitual.

Tromboembolismo
Eventos tromboembólicos arteriales y venosos tales como: infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, y embolia pulmonar se han asociado con el uso de inmunoglobulinas. Deberá prestarse especial atención a pacientes con factores de riesgo preexistentes de eventos trombóticos tales como: edad avanzada, uso de estrógenos, uso de catéteres vasculares , antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, factores de riesgo cardiovascular (incluyendo el historial de aterosclerosis y/o alteración del gasto cardiaco), estados de hipercoagulabilidad adquiridos o heredados, los periodos prolongados de inmovilización, hipovolemia grave y enfermedades que aumentan la viscosidad en la sangre.

Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor e inflamación de las extremidades, déficit neurológico focal, se aconseja consultar a su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes del uso de inmunoglobulinas.

Síndrome de Meningitis Aséptica (SMA)
Casos de SMA han ocurrido con el uso de la inmunoglobulina intravenosa o subcutánea. El síndrome por lo general comienza dentro de varias horas a dos días después del tratamiento con inmunoglobulina. SMA se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: cefalea intensa, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. Los pacientes que presentan signos y síntomas de la SMA deben recibir un examen neurológico completo, incluyendo los estudios de LCR, para descartar otras causas de meningitis. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede resultar en una remisión de SMA dentro de varios días sin secuelas.

Información acerca de la seguridad con respecto a agentes transmisibles
Hizentra se produce con plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, así como la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es aplicable en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus envueltos, como el VIH, el VHB y el VHC, y para los virus no envueltos VHA y el parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es confiable en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad viral.
Se recomienda que, cada vez que se administre Hizentra a un paciente, se tome nota del nombre y del número de lote del medicamento, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos Indeseables

Resumen del perfil de seguridad
Dado que los estudios clínicos se desarrollan bajo condiciones controladas, las tasas de reacción adversa al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos de un producto farmacéutico podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Se han observado Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) en 7 estudios fase III en pacientes con PID (n = 231) y en un estudio fase III en pacientes con CIDP (n = 115) con Hizentra (total N = 346).

Las RAM reportadas en estos estudios clínicos se resumen y clasifican a continuación según el sistema MedDRA de clases de órganos y sistemas

(SOC y nivel de término de preferencia). La frecuencia por paciente se ha evaluado utilizando los criterios siguientes:
Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100) y raras (≥1/10000 a <1/1000). Para las RAMs espontáneas posteriores a la comercialización, la frecuencia de reporte se categoriza como desconocida.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) asociadas con Hizentra obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización, tasa de reporte por paciente

Categoría MedDRA de órganos o sistemas	Categoría de frecuencia de RFA con el término de preferencia de MedDRA para reacciones adversas	Categoría de frecuencia de RFA
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
	Reacciones anafilácticas	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefálea (incluso migraña)	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
	Síndrome de meningitis aséptica, temblor (incluso hiperactividad psicomotora)	Poco frecuente
	Sensación de ardor	Desconocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente
	Enrojecimiento	Poco frecuente
	Eventos embólicos y trombóticos	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Diarrea, nauseas, vómitos	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Muy frecuente
	Prurito, urticaria	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dolor musculoesquelético (inclusive artritis, espasmos musculares y debilidad muscular)	Muy frecuente

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Reacciones en sitio de infusión, enfermedad similar a la influenza (incluso nasofaringitis)**	**Muy frecuente**
	Pirexia, fatiga (inclusive malestar), dolor de pecho, dolor, escalofríos (inclusive hipotermia)	**Frecuente**
	Úlcera del sitio de infusión	**Desconocida**
Exploraciones complementarias	**Incremento de la creatina en la sangre**	**Poco frecuente**

Efectos de la clase
Ninguno conocido excepto reacciones en el lugar de la infusión de IgSC.

Población pediátrica
En los estudios clínicos con Hizentra se mostró un perfil de seguridad general similar en pacientes pediátricos y adultos.

Población geriátrica
La escasa información disponible de los estudios clínicos no mostró ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes ≥ 65 años de edad respecto al de los pacientes más jóvenes. La experiencia posterior a la comercialización de Hizentra en pacientes ≥ 65 años de edad muestra un perfil de seguridad general similar entre este grupo de edad y los pacientes más jóvenes.

Reporte de sospechas de reacciones adversas
Es importante reportar las 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 del cuidado de la salud a reportar las sospechas de reacciones adversas.

Para consultar la información relativa a la seguridad con respecto a agentes transmisibles.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto en el sentido de incluir en contraindicaciones <u>Trombocitopenia severa y desordenes de la coagulación.</u>

3.2.4.2 TALTZ

Expediente : 20112702
Radicado : 20181016335
Fecha : 30/01/2018
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 80mg de Ixekizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Taltztm está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formula cualicuantitativa; infecciones activas clínicamente importantes (p.ej. Tuberculosis activa)

Precauciones y advertencias:
El tratamiento con taltztm se asocia con un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña.
Taltztm se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante. Si se desarrollan tales infecciones, se debe hacer un seguimiento estrecho e interrumpir taltztm si el paciente no responde al tratamiento estándar o la infección llega a ser grave. No se debe continuar con taltztm hasta que la infección se resuelva.
Taltztm m no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (tb). Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con taltztm en los pacientes con tb latente.

Hipersensibilidad
Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo algunos casos de angioedema, urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos anti-fármaco.

Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con taltztm e iniciar el tratamiento apropiado.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se han notificado casos de novo o exacerbaciones de enfermedad de crohn y colitis ulcerativa. Se debe tener precaución cuando se prescriba taltztm a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo enfermedad de crohn y colitis ulcerativa, y los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Inmunizaciones
Taltztm no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos.
No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis, por lo que se considera esencialmente "libre de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia:
Mujeres en edad fértil:
Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

Embarazo:
No se dispone de datos suficientes sobre el uso de ixekizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de taltztm en el embarazo.

Lactancia:
Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistemáticamente tras la ingestión en humanos. Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en la leche de monos cynomolgus. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con taltztm tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad:
No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir yutilizar máquinas:

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

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicación, precauciones y advertencias.
- Inserto versión CDS20JUN2017 PTC v 2.0 (29Ene18)
- Información para prescribir versión CDS20JUN2017 PTC v 2.0 (29Ene18)

Nueva dosificación:
Psoriasis en placas
TALTZ se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, luego 80 mg cada 4 semanas.

Artritis psoriásica
La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas. Para pacientes con artritis psoriásica en coexistencia de psoriasis en placas, de moderada a grave, use el régimen de dosis para la psoriasis en placas. Taltz se puede administrar solo o en combinación con un medicamento convencional antirreumático modificador de la enfermedad (cDMARD por sus siglas en inglés) (por ejemplo, metotrexato).

Valoración de la tuberculosis antes de iniciar con Taltz
Realice una prueba de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con Taltz.

Instrucciones importantes de administración

Existen dos presentaciones para Taltz [es decir, inyector (dispositivo) prellenado y jeringa prellenada]. El Manual de Usuario de Taltz para cada presentación contiene información más detallada sobre la preparación y la administración de Taltz.

Taltz debe ser usado bajo la guía y supervisión de un médico. Los pacientes podrán autoinyectarse después de recibir capacitación sobre la técnica de inyección subcutánea, utilizando el inyector (dispositivo) prellenado o la jeringa prellenada. Administre cada inyección en una ubicación anatómica diferente (como la parte superior de los brazos, muslos o cualquier cuadrante del abdomen) a la

inyección anterior, y no en áreas donde la piel está sensible, magullada, eritematosa, indurada o afectada por la psoriasis. Un cuidador o un médico pueden realizar la administración de TALTZ en la parte superior, externa del brazo. Si olvida una dosis, adminístrela lo antes posible. Después, reanude la dosis a la hora regular programada.

Preparación para el uso de la jeringa prellenada y el autoinyector de Taltz

Antes de inyectarse, saque del refrigerador el inyector (dispositivo) prellenado Taltz o la jeringa prellenada Taltz y deje que Taltz alcance la temperatura ambiente (30 minutos) sin quitar la tapa de la aguja.

Antes de la administración, inspeccione de manera visual si hay partículas o decoloración en Taltz. Taltz es una solución transparente, entre incolora y color amarillo claro. No lo use si el líquido contiene partículas visibles, está descolorido o turbio (cualquier apariencia que no sea transparente e incolora hasta ligeramente amarilla). Taltz no contiene conservantes, por lo tanto, deseche cualquier producto no utilizado que quede en el inyector (dispositivo) prellenado o en la jeringa prellenada.

Indique a los pacientes, que utilizan el inyector (dispositivo) prellenado o la jeringa prellenada, que inyecten la cantidad completa (1 mL), la cual proporciona 80 mg de Taltz. Lo anterior de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en el Manual de Usuario que viene junto con el aplicador (dispositivo) / jeringa prellenada.

Modificación de indicaciones:
Psoriasis en placa:
Taltz está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a severa, en adultos candidatos a tratamiento sistémico o fototerapia.

Artritis psoriásica:
Taltz está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones
Taltz está contraindicado en pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad grave, como anafilaxis, a ixekizumab o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Infecciones
Taltz puede aumentar el riesgo de infección. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis en placas, el grupo con Taltz tuvo una tasa mayor de infecciones que el grupo con placebo (27 % frente al 23 %). Las infecciones de vías respiratorias altas, la candidiasis oral, la conjuntivitis y las infecciones por tiña, se presentaron con mayor frecuencia en el grupo con Taltz que en el grupo con placebo. Se observó un aumento similar en el riesgo de infección, en los estudios controlados con placebo en pacientes con artritis psoriásica.

Indique a los pacientes tratados con Taltz consultar a un médico, en caso de presentar signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección grave o no está respondiendo a la terapia estándar, monitoree de cerca y suspenda Taltz hasta que la infección se resuelva.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento
Realice una prueba de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con Taltz. No administre a pacientes con infección activa de TB. Inicie el tratamiento de la TB latente antes de administrar Taltz. Considere el tratamiento contra la TB antes de iniciar Taltz en pacientes con antecedentes de TB latente o activa a quienes no se les pueda confirmar un tratamiento adecuado. Los pacientes que están recibiendo Taltz se deben monitorear de cerca, durante y después del tratamiento, en busca de signos y síntomas de TB activa.

Hipersensibilidad
Se presentaron reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo angioedema y urticaria (cada uno ≤ 0,1 %) en el grupo con Taltz en los estudios clínicos. En el uso posterior a la comercialización de Taltz, se ha reportado anafilaxia, incluyendo casos que conllevaron a la hospitalización. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, suspenda Taltz de inmediato e inicie la terapia adecuada.

Enfermedad inflamatoria intestinal
Durante el tratamiento con Taltz, supervise la aparición o exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, incluidas las exacerbaciones, aparecieron con mayor frecuencia en el grupo con Taltz (enfermedad de Crohn 0,1 %, colitis ulcerativa 0,2 %) que en el grupo con placebo (0 %) durante el período de 12 semanas controlado con placebo, en los estudios clínicos en pacientes con psoriasis en placas.

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con Taltz, considere completar todas las vacunas apropiadas para la edad del paciente de acuerdo con las guías de inmunización actuales. Evite el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos en pacientes tratados con Taltz. No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con microorganismos vivos.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo
No existen datos disponibles sobre el uso de Taltz en mujeres embarazadas para informar cualquier riesgo asociado al medicamento. Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, Taltz puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Un estudio del desarrollo embrionario y fetal realizado en monos gestantes, en dosis de hasta 19 veces la dosis humana recomendada máxima (MRHD por sus siglas en inglés) no reveló evidencia de daño al feto en desarrollo. Cuando se continuó con la dosis hasta el parto, se observaron muertes neonatales a 1,9 veces la MRHD. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos no-clínicos.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos:
Datos en Animales.
Se realizó un estudio de desarrollo embrionario y fetal en monos cynomolgus a los cuales se les administró ixekizumab. No se observaron malformaciones o toxicidad embriofetal en los fetos de monos gestantes a quienes se les administró ixekizumab semanalmente, mediante inyección subcutánea durante la organogénesis hasta el momento próximo al parto, en dosis de hasta 19 veces la MRHD (sobre una base de mg/kg de 50 mg/kg/semana). Ixekizumab atravesó la placenta en monos. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo pre y posnatal, se administró en los monos cynomolgus gestantes dosis subcutáneas semanales de ixekizumab, hasta 19 veces la MRHD, desde el inicio de la organogénesis hasta el parto. Las muertes neonatales se presentaron en las crías de dos monos hembra, a los cuales se les administró ixekizumab hasta 1,9 veces la MRHD (sobre una base de mg/kg de 5 mg/kg/semana) y en las crías de dos monos hembra a los cuales se les administró ixekizumab hasta 19 veces la MRHD (sobre una base de mg/kg de 50 mg/kg/semana). Estas muertes neonatales se atribuyeron a partos prematuros, traumatismos o defectos congénitos. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. No se observaron efectos

relacionados con ixekizumab en el desarrollo funcional o inmunológico de los lactantes, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

Lactancia
No hay datos sobre la presencia de ixekizumab en la leche humana, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se detectó ixekizumab en la leche de monos cynomolgus lactantes. Los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la salud, deberían considerarse junto con la necesidad clínica de Taltz por parte de la madre, y así mismo, cualquier posible efecto adverso sobre el lactante a partir de la administración de Taltz o a partir de la afección subyacente materna.

Uso pediátrico
No se han evaluado la seguridad y eficacia de Taltz en pacientes pediátricos (niños menores de 18 años de edad).

Uso geriátrico
De los 4204 sujetos con psoriasis expuestos a Taltz, un total de 301 tenían 65 años o más, y 36 sujetos tenían 75 años o más. Aunque no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre sujetos mayores y menores, la cantidad de sujetos de 65 años y mayores no es suficiente para determinar si responden de manera diferente en comparación con sujetos más jóvenes.

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

Indicaciones:

Psoriasis en placa

Taltztm está indicado para el tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a modificadores de la enfermedad (FAMEs) de síntesis y agentes anti TNF alfa.

Nueva dosificación:

Psoriasis en placas
TALTZ se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, luego 80 mg cada 4 semanas.

Artritis psoriásica
La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas. Para pacientes con artritis psoriásica en coexistencia de psoriasis en placas, de moderada a grave, use el régimen de dosis para la psoriasis en placas. Taltz se puede administrar solo o en combinación con un medicamento convencional antirreumático modificador de la enfermedad (cDMARD por sus siglas en inglés) (por ejemplo, metotrexato).

Valoración de la tuberculosis antes de iniciar con Taltz
Realice una prueba de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con Taltz.

Instrucciones importantes de administración

Existen dos presentaciones para Taltz [es decir, inyector (dispositivo) prellenado y jeringa prellenada]. El Manual de Usuario de Taltz para cada presentación contiene información más detallada sobre la preparación y la administración de Taltz.

Taltz debe ser usado bajo la guía y supervisión de un médico. Los pacientes podrán autoinyectarse después de recibir capacitación sobre la técnica de inyección subcutánea, utilizando el inyector (dispositivo) prellenado o la jeringa prellenada. Administre cada inyección en una ubicación anatómica diferente (como la parte superior de los brazos, muslos o cualquier cuadrante del abdomen) a la inyección anterior, y no en áreas donde la piel está sensible, magullada, eritematosa, indurada o afectada por la psoriasis. Un cuidador o un médico pueden realizar la administración de TALTZ en la parte superior, externa del brazo. Si olvida una dosis, adminístrela lo antes posible. Después, reanude la dosis a la hora regular programada.

Preparación para el uso de la jeringa prellenada y el autoinyector de Taltz

Antes de inyectarse, saque del refrigerador el inyector (dispositivo) prellenado Taltz o la jeringa prellenada Taltz y deje que Taltz alcance la temperatura ambiente (30 minutos) sin quitar la tapa de la aguja.

Antes de la administración, inspeccione de manera visual si hay partículas o decoloración en Taltz. Taltz es una solución transparente, entre incolora y color amarillo claro. No lo use si el líquido contiene partículas visibles, está descolorido o turbio (cualquier apariencia que no sea transparente e incolora hasta ligeramente amarilla). Taltz no contiene conservantes, por lo tanto, deseche cualquier producto no utilizado que quede en el inyector (dispositivo) prellenado o en la jeringa prellenada.

Indique a los pacientes, que utilizan el inyector (dispositivo) prellenado o la jeringa prellenada, que inyecten la cantidad completa (1 mL), la cual proporciona 80 mg de Taltz. Lo anterior de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en el Manual de Usuario que viene junto con el aplicador (dispositivo) / jeringa prellenada.

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones
Taltz está contraindicado en pacientes con una reacción previa de hipersensibilidad grave, como anafilaxis, a ixekizumab o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Infecciones
Taltz puede aumentar el riesgo de infección. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis en placas, el grupo con Taltz tuvo una tasa mayor de infecciones que el grupo con placebo (27 % frente al 23 %). Las infecciones de vías respiratorias altas, la candidiasis oral, la conjuntivitis y las infecciones por tiña, se presentaron con mayor frecuencia en el grupo con Taltz que en el grupo con placebo. Se observó un aumento similar en el riesgo de infección, en los estudios controlados con placebo en pacientes con artritis psoriásica.

Indique a los pacientes tratados con Taltz consultar a un médico, en caso de presentar signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección grave o no está respondiendo a la terapia estándar, monitoree de cerca y suspenda Taltz hasta que la infección se resuelva.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento
Realice una prueba de tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con Taltz. No administre a pacientes con infección activa de TB. Inicie el tratamiento de la TB latente antes de administrar Taltz. Considere el

tratamiento contra la TB antes de iniciar Taltz en pacientes con antecedentes de TB latente o activa a quienes no se les pueda confirmar un tratamiento adecuado. Los pacientes que están recibiendo Taltz se deben monitorear de cerca, durante y después del tratamiento, en busca de signos y síntomas de TB activa.

Hipersensibilidad
Se presentaron reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo angioedema y urticaria (cada uno ≤ 0,1 %) en el grupo con Taltz en los estudios clínicos. En el uso posterior a la comercialización de Taltz, se ha reportado anafilaxia, incluyendo casos que conllevaron a la hospitalización. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad grave, suspenda Taltz de inmediato e inicie la terapia adecuada.

Enfermedad inflamatoria intestinal
Durante el tratamiento con Taltz, supervise la aparición o exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, incluidas las exacerbaciones, aparecieron con mayor frecuencia en el grupo con Taltz (enfermedad de Crohn 0,1 %, colitis ulcerativa 0,2 %) que en el grupo con placebo (0 %) durante el período de 12 semanas controlado con placebo, en los estudios clínicos en pacientes con psoriasis en placas.

Inmunizaciones
Antes de iniciar la terapia con Taltz, considere completar todas las vacunas apropiadas para la edad del paciente de acuerdo con las guías de inmunización actuales. Evite el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos en pacientes tratados con Taltz. No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con microorganismos vivos.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo
No existen datos disponibles sobre el uso de Taltz en mujeres embarazadas para informar cualquier riesgo asociado al medicamento. Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto, Taltz puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Un estudio del desarrollo embrionario y fetal realizado en monos gestantes, en dosis de hasta 19 veces la dosis humana recomendada máxima (MRHD por sus siglas en inglés) no reveló evidencia de daño al feto en desarrollo. Cuando se continuó con la dosis hasta el parto, se observaron muertes neonatales a 1,9

veces la MRHD. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos no-clínicos.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos:
Datos en Animales.
Se realizó un estudio de desarrollo embrionario y fetal en monos cynomolgus a los cuales se les administró ixekizumab. No se observaron malformaciones o toxicidad embriofetal en los fetos de monos gestantes a quienes se les administró ixekizumab semanalmente, mediante inyección subcutánea durante la organogénesis hasta el momento próximo al parto, en dosis de hasta 19 veces la MRHD (sobre una base de mg/kg de 50 mg/kg/semana). Ixekizumab atravesó la placenta en monos. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo pre y posnatal, se administró en los monos cynomolgus gestantes dosis subcutáneas semanales de ixekizumab, hasta 19 veces la MRHD, desde el inicio de la organogénesis hasta el parto. Las muertes neonatales se presentaron en las crías de dos monos hembra, a los cuales se les administró ixekizumab hasta 1,9 veces la MRHD (sobre una base de mg/kg de 5 mg/kg/semana) y en las crías de dos monos hembra a los cuales se les administró ixekizumab hasta 19 veces la MRHD (sobre una base de mg/kg de 50 mg/kg/semana). Estas muertes neonatales se atribuyeron a partos prematuros, traumatismos o defectos congénitos. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. No se observaron efectos relacionados con ixekizumab en el desarrollo funcional o inmunológico de los lactantes, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

Lactancia
No hay datos sobre la presencia de ixekizumab en la leche humana, ni sobre los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Se detectó ixekizumab en la leche de monos cynomolgus lactantes. Los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la salud, deberían considerarse junto con la necesidad clínica de Taltz por parte de la madre, y así mismo, cualquier posible efecto adverso sobre el lactante a partir de la administración de Taltz o a partir de la afección subyacente materna.

Uso pediátrico

No se han evaluado la seguridad y eficacia de Taltz en pacientes pediátricos (niños menores de 18 años de edad).

Uso geriátrico
De los 4204 sujetos con psoriasis expuestos a Taltz, un total de 301 tenían 65 años o más, y 36 sujetos tenían 75 años o más. Aunque no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre sujetos mayores y menores, la cantidad de sujetos de 65 años y mayores no es suficiente para determinar si responden de manera diferente en comparación con sujetos más jóvenes.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

3.2.4.3 HUMIRA® AC

Expediente : 20108951
Radicado : 20181026702
Fecha : 14/02/2018
Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición: Cada 0,4 mL contiene 40mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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 fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (farmes). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes farmes.
Artritis temprana.
Espondilitis anquilosante: humira®ac está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa
Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea) humira®ac está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.

Psoriasis: tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Artritis psoriásica: inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

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. Humira®ac ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolonica. Humira®ac induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, humira®ac reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

Colitis ulcerativa: humira®ac está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría:
Artritis idiopática juvenil:
Artritis idiopática juvenil poliarticular:
Humira®ac 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. Humira®ac puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:
Humira®ac 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.

Enfermedad de crohn en pediatría:
Humira®ac está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría:
Humira®ac está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: Humira®ac no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a humira®ac o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias: con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones:
Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del fnt. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del fnt, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con humira®ac no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con humira®ac antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del fnt, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con humira®ac.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con humira®ac deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de humira®ac debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de humira®ac en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis:
Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Antes de iniciar la terapia con humira®ac, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con humira®ac. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el bacilo de calmette-guerin (bcg)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con humira®ac.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con humira®ac, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con humira®ac en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con humira®ac. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que

reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del fnt. Los pacientes que reciben humira®ac deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos. Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con humira®ac. + según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras infecciones oportunistas:
Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del fnt, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales. Los pacientes que toman bloqueadores del fnt son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica. Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del FNT en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis B:

El uso de agentes bloqueadores del FNT se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del FNT ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del FNT. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del FNT en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del FNT deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del FNT para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de humira®ac y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos
Los antagonistas del FNT, 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 la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de guillain barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de humira®ac en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la descontinuación de humira®ac debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Neoplasias:
En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del FNT, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del FNT, comparados con los pacientes control. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo. Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del FNT. Se han reportado

neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del FNT. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de hodgkin y no-hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización. Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células t hepatoesplénicas (hstcl, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y humira®ac. No es clara la asociación causal del hstcl con el adalimumab. No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con humira®ac. Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos uva (puva), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con humira®ac. Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del fnt en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del fnt. Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopía y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias:
Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de humira®ac e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones hematológicas:
Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del FNT. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de humira®ac. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben humira®ac. Se debe considerar la descontinuación de la terapia con humira®ac en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de farmes biológicos o antagonistas del FNT:
Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del FNT, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del FNT. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros farmes biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del fnt no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.
Inmunosupresión: en un estudio que incorporó a 64 pacientes con ar tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células b y t efectoras ni en las células asesinas naturales (nk, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas:
En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un

incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza. Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con humira®ac. Los pacientes que se tratan con humira®ac pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva:
Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del FNT una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar humira®ac en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos autoinmunes:
El tratamiento con humira®ac puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con humira®ac a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con humira®ac, la terapia debe descontinuarse.

Uso geriátrico:
La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión CCDS 03320716 de julio de 2016
- Información para prescribir versión CCDS 03320716 de julio de 2016

Nueva dosificación:
Dosificación y administración
Adultos
Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por via subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, análgésicos y otros FARMEs pueden continuarse durante el tratamiento con Humira®AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn:
El régimen de dosificación recomendado de Humira®AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn 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). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira®AC.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa
El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira®AC para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira®AC.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana.
Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa
La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidradenitis supurativa
La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveitis
La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Pediatría
Artritis Idiopática Juvenil
Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad
La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, con edades entre 2 a 12 años es de 24 mg/m2 de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes de 2 a < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes de 4 a 12 años de edad) administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica en pacientes de 2 a 12 años de edad, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad
Para los pacientes a partir de los 13 años de edad, se administra una dosis de 40 mg cada dos semanas sin importar el área de superficie corporal.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de Humira®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis
La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes con artritis relacionada con entesitis de 6 años de edad y mayores es de 24 mg/m2 de área de superficie corporal, hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab, administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico

Humira®AC no ha sido estudiado en pacientes menores de 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis.

Enfermedad de Crohn Pediátrica
Pacientes con peso corporal < 40 kg:
La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento asi:
- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa.
- 10 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa.

Pacientes con peso corporal ≥ 40 mg:
La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento:
- 40 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa
- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa.

Algunos pacientes se pueden beneficiar al aumentar la frecuencia a una dosis por semana si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o respuesta inadecuada durante la dosificación de mantenimiento.

Humira®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Psoriasis en Placa Pediátrica
La dosis recomendada de Humira®AC es de 0,8 mg por kg de peso corporal (hasta un máximo de 40 mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente para las dos primeras dosis y cada dos semanas de allí en adelante. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con Humira®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de Humira®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

El volumen de inyección se debe basar en el peso corporal del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para inyección para uso pediátrico.

Nuevas 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 fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMEs.

Artritis temprana.
Espondilitis Anquilosante: HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa

espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea) Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis: Humira®AC 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.

Artritis Psoriásica: Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

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. Humira®AC ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolonica. Humira®AC induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Humira®AC reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: Humira®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes 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: Humira®AC 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.
Uveitis: Humira®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría
Artritis Idiopática Juvenil
Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular
Humira®AC 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. Humira®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis
Humira®AC 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.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría
Humira®AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones
Humira®AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Humira®AC o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones
Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones
Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios

del tratamiento con Humira®AC antes de comenzar la terapia (Ver Infecciones Oportunistas).

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Humira®AC.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis
Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Humira®AC, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Humira®AC. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira®AC.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira®AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Humira®AC deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira®AC.
+ Según sea permitido por las regulaciones locales.
Otras Infecciones Oportunistas
Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Humira®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

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 la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la descontinuación de Humira®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y HUMIRA®AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira®AC.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Humira®AC.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopía y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira®AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas
Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira®AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira®AC. Se debe considerar la descontinuación de la terapia con Humira®AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMEs biológicos o antagonistas del TNF
Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMEs biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión
En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas
En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de

adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira®AC.

Los pacientes que se tratan con Humira®AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardiaca Congestiva
Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Humira®AC en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes
El tratamiento con Humira®AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira®AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira®AC, la terapia debe descontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Nuevas reacciones adversas:
Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotales, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que descontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 1: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
		Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza),
	Común	Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral),
		infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster),
		infecciones del oído,
		infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes),
		infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal),
		infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis),
		infecciones micóticas, infecciones articulares
		Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por *Micobacterium avium complex*),
		infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral),
	Poco común	infecciones oculares,
		infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna,
		cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
	Poco común	Linfoma**,
		neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides),
		melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis),
		Anemia

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Común Poco común Raro	Trombocitopenia, leucocitosis Púrpura trombocitopénica idiopática Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común Común	Incremento de los lípidos Hipopotasemia elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común Común Poco común	Cefalea Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa Tremor, neuropatía Esclerosis múltiple

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Raro	
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinitus
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardiaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasis, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común Común Poco común	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre) Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común Poco común	Hematuria, insuficiencia renal Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común Común Poco común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección) Dolor en el pecho, Edema. Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa

Hidradenitis supurativa
El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveitis
El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica
En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el Sitio de la Inyección
En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.1% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la descontinuación del fármaco.

Infecciones
En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.
En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por Pneumocystis carinii, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos
No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con

artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).
Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).
La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la descontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La descontinuación de HUMIRA®AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160

mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT≥ 3 x LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones ALT≥ 3 x LSN ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a ‹ 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en

pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones ALT ≥ 3 x ULN ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira-tratados y 2.4% en los pacientes control-tratados.

No ocurrieron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en los estudios de Fase 3 de adalimumaben pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercadeo de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina
En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.
Reacciones Adversas Adicionales De la Vigilancia Postcomercialización o Ensayos Clínicos de Fase IV.

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2: Reacciones Adversas Adicionales de la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	**Reacción Adversa**
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática,

	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas	

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

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas.**

Nueva dosificación:
Dosificación y administración
Adultos
Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por via subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, análgésicos y otros FARMEs pueden continuarse durante el tratamiento con Humira®AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosificación recomendado de Humira®AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn 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). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira®AC.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa
El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira®AC para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Humira®AC.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Humira®AC a 40 mg cada semana.
Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe

continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa
La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa
La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveitis
La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con humira en monoterapia

Pediatría
Artritis Idiopática Juvenil
Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad
La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, con edades entre 2 a 12 años es de 24 mg/m2 de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes de 2 a < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes de 4 a 12 años de edad) administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica en pacientes de 2 a 12 años de edad, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad
Para los pacientes a partir de los 13 años de edad, se administra una dosis de 40 mg cada dos semanas sin importar el área de superficie corporal.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de Humira®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis
La dosis recomendada de Humira®AC para pacientes con artritis relacionada con entesitis de 6 años de edad y mayores es de 24 mg/m2 de área de superficie corporal, hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab, administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay

disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico

Humira®AC no ha sido estudiado en pacientes menores de 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis.

Enfermedad de Crohn Pediátrica
Pacientes con peso corporal < 40 kg:
La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento asi:

- **20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa.**
- **10 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa.**

Pacientes con peso corporal ≥ 40 mg:
La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento:

- **40 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa**
- **20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa.**

Algunos pacientes se pueden beneficiar al aumentar la frecuencia a una dosis por semana si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o respuesta inadecuada durante la dosificación de mantenimiento.
Humira®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Psoriasis en Placa Pediátrica
La dosis recomendada de Humira®AC es de 0,8 mg por kg de peso corporal (hasta un máximo de 40 mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente para las dos primeras dosis y cada dos semanas de allí en adelante. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con Humira®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de Humira®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

El volumen de inyección se debe basar en el peso corporal del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Humira 40 mg/0.8 mL solución para inyección para uso pediátrico.

Nuevas 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 fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMEs.

Artritis temprana.
Espondilitis Anquilosante: HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa

espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea) Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis: Humira®AC 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.

Artritis Psoriásica: Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

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. Humira®AC ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de

Crohn moderada a severa ileocolonica. Humira®AC induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Humira®AC reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: Humira®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes 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: Humira®AC 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.
Uveitis: Humira®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría
Artritis Idiopática Juvenil
Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular
Humira®AC 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. Humira®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis
Humira®AC 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.

Enfermedad de Crohn en pediatría
Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en Placa en pediatría
Humira®AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones
Humira®AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Humira®AC o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones
Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones
Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira®AC antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Humira®AC.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una

evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis
Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Humira®AC, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Humira®AC. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Humira®AC.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Humira®AC en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que

presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira®AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Humira®AC deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Humira®AC.
+ Según sea permitido por las regulaciones locales.
Otras Infecciones Oportunistas
Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades

sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B
El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Humira®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

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 la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la descontinuación de Humira®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias
En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados

postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira®AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira®AC.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Humira®AC.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopía y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira®AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas
Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira®AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira®AC. Se debe considerar la descontinuación de la terapia con Humira®AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMEs biológicos o antagonistas del TNF
Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMEs biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión
En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira®AC.

Los pacientes que se tratan con Humira®AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardiaca Congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Humira®AC en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con Humira®AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira®AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira®AC, la terapia debe descontinuarse.

Uso geriátrico
La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Nuevas reacciones adversas:
Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotales, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que descontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 1: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	**Muy común**	**Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)**
	Común	**Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza),** **Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral),** **infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster),** **infecciones del oído,** **infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes),** **infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal),** **infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis),** **infecciones micóticas, infecciones articulares**
	Poco común	**Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por *Micobacterium avium complex*),** **infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral),** **infecciones oculares,**

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	**Común**	**Neoplasia benigna,** **cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)**
	Poco común	**Linfoma**,** **neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides),** **melanoma****
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	**Muy común**	**Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis),** **Anemia**
	Común	**Trombocitopenia,** **leucocitosis**
	Poco común	**Púrpura trombocitopénica idiopática** **Pancitopenia**
	Raro	
Trastornos del sistema inmune*	**Común**	**Hipersensibilidad,** **alergias (incluyendo alergia estacional)**
Trastornos del metabolismo y nutrición	**Muy común**	**Incremento de los lípidos**
	Común	**Hipopotasemia** **elevación del ácido úrico,** **sodio sanguíneo anormal,** **hipocalcemia,** **hiperglucemia,** **hipofosfotemia,** **deshidratación**

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	**Común**	**Alteraciones del humor (incluyendo depresión),** **Ansiedad, insomnio**
Trastornos del sistema nervioso*	**Muy común** **Común** **Poco común** **Raro**	**Cefalea** **Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña,** **Compresión de la raíz nerviosa** **Tremor, neuropatía** **Esclerosis múltiple**
Trastornos oculares	**Común** **Poco común**	**Alteraciones visuales,** **conjuntivitis** **blefaritis** **edema ocular** **diplopía**
Trastornos del oído y del laberinto	**Común** **Poco común**	**Vértigo** **Sordera,** **tinitus**
Trastornos cardiacos*	**Común** **Poco común**	**Taquicardia** **Arritmias,** **insuficiencia cardíaca congestiva** **Paro cardiaco**

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Raro	
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco	Colecistitis y colelitiasis,

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	común	bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común Común Poco común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa), Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasis, hiperhidrosis, Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común Común Poco común	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre) Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común Poco común	Hematuria, insuficiencia renal Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Común Poco común	Dolor en el pecho, Edema. Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

*** La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas**

**** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta**

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveitis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.1% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la descontinuación del fármaco.

Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por Pneumocystis carinii, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los

pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos
Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento
Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides).

Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la descontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La descontinuación de Humira®AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas
En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT≥ 3 x LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones ALT≥ 3 x LSN ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a ‹ 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones ALT ≥ 3 x ULN ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira-tratados y 2.4% en los pacientes control-tratados.

No ocurrieron elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN en los estudios de Fase 3 de adalimumaben pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercadeo de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina
En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.
Reacciones Adversas Adicionales De la Vigilancia Postcomercialización o Ensayos Clínicos de Fase IV.

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2: Reacciones Adversas Adicionales de la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas	

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la posología aprobada en la presente Acta.

3.2.4.4 OPDIVO® 100 mg/10mL
OPDIVO® 40 mg/4mL

Expediente : 20091924 / 20108161
Radicado : 2017011964 / 2017158656 / 2017011968 / 2017158627 / 20181014328 /
20181014331
Fecha : 31/10/2017
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:
Cada 10mL contiene 100mg de Nivolumab
Cada 4mL contiene 40mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñasopdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (cpnm o nsclc, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir opdivotm, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones melanoma irresecable o metastásico 1. Opdivotm (nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. 2. Opdivotm como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación braf v600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de braf 3. Opdivotm, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Carcinoma de células renales opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (rcc, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Contraindicaciones: Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto. Precauciones y advertencias: opdivotm (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la

reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con opdivotm. Opdivotm puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivotm y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivotm.reacciones adversas: la reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculo- esquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación. Interacciones: no se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con opdivo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2017009093 y 2017009091, emitidos mediante Acta No. 10 de 2017, numeral 3.3.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión Abril 2017. Código: 1371268A1
- Información para prescribir versión Abril 2017. Código: 1371268A1

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo®, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico
1. Opdivo como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild- type).

2. Opdivo como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600.
3. Opdivo, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Carcinoma de células renales (RCC)
Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Linfoma de Hodgkin clásico (cHL)
OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por sus siglas en inglés) que ha presentado recidiva o progresión luego de:

- trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) y tratamiento con brentuximab vedotina.
- 3 o más líneas de tratamiento sistémico que incluya HSCT autólogo

CONCEPTO: Revisada la documentación y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2017 SEMPB, numeral 3.3.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones puesto que no aporta información solicitada, y si allega un poster presentado en un congreso que presenta información de calidad de vida que el propio autor reconoce es limitada y dos presentaciones de análisis de subgrupos del estudio fase II en curso. El interesado debió allegar estudios clínicos que soporten la utilidad del medicamento en la indicación solicitada.

La Sala llama la atención al interesado que hace una modificación en la indicación para la cual no anexa ningún soporte. Por tanto, las indicaciones son las que se encuentran actualmente aprobadas en el registro sanitario para los productos de la referencia.

3.2.4.5 PROLIA®

Expediente : 20028103
Radicado : 2017098906 / 20181028786
Fecha : 15/02/2018
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada jeringa prellenada por 1mL contiene 60mg de Denosumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Osteoporosis postmenopáusica

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, prolia incrementa la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

Pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal
Prolia está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en hombres
Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia. Hipersensibilidad clínicamente significante a denosumab o cualquiera de los componentes de prolia. Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina d en todos los pacientes que reciban prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina d antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento.

Los pacientes bajo tratamiento con prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización. Este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab (0,4%) que en el grupo tratado con placebo (0,1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (onj, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. Onj fue reportado raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p.ej, extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para onj en pacientes recibiendo prolia. El riesgo de onj puede incrementar con la duración de la exposición a prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para onj en los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual beneficio/riesgo debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen onj mientras están bajo tratamiento con prolia deben estar bajo el cuidado de un odontólogo o de un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen onj durante el tratamiento con prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de xgeva®. Los pacientes recibiendo prolia no deben recibir xgeva.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en la región subtrocantérica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. Deficiencia de vitamina d, artritis reumatoide, hipofosfatasia), y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. Bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva ósea. Durante el tratamiento con prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingles. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

Nuevas precauciones y advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina d en todos los pacientes que reciban prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina d antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento.

Los pacientes bajo tratamiento con prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización. Este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab (0,4%) que en el grupo tratado con placebo (0,1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (onj, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. Onj fue reportada raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p.ej., extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para onj en pacientes que recibieron prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para onj en los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual beneficio/riesgo debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen onj mientras están bajo tratamiento con prolia deben estar bajo el cuidado de un odontólogo o de un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen onj durante el tratamiento con prolia, debe considerarse una interrupción temporal del

tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de xgeva®. Los pacientes recibiendo prolia no deben recibir xgeva.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en la región subtrocantérica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. Deficiencia de vitamina d, artritis reumatoide, hipofosfatasia), y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. Bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva ósea. Durante el tratamiento con prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o inglés. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

Después de interrumpir el tratamiento con prolia pueden presentarse fracturas vertebrales múltiples (fvm), especialmente en pacientes con antecedentes de fractura vertebral.

Se debe recomendar a los pacientes no interrumpir la terapia con prolia sin asesoría médica. Antes de interrumpir el tratamiento con prolia debe evaluarse el beneficio/riesgo para cada paciente.

Si el tratamiento con prolia se interrumpe, deberá considerarse la transición a una terapia antirresortiva alternativa.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moleculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora al Auto No. 2017013603 emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.4.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto Versión 3 de Febrero de 2018
- Información para prescribir Versión 3 de Febrero de 2018

Nuevas indicaciones:

Osteoporosis Postmenopáusica
Prolia está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, Prolia incrementa la Densidad Mineral Ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

Pérdida Ósea en Pacientes Sometidos a Terapia Antineoplásica con Ablación Hormonal
Prolia está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en Hombres
Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides
Prolia está indicado para el tratamiento de la osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida con glucocorticoides o de inicio reciente en mujeres y hombres con riesgo incrementado de fractura. Esto incluye mujeres y hombres con antecedente de fracturas osteoporóticas o que tienen baja densidad mineral ósea.

Nuevas precauciones y advertencias:
Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes bajo tratamiento con Prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia, se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento.

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a hospitalización. Estos eventos fueron reportados más frecuentemente en el grupo tratado con denosumab (0,4%) que en el grupo tratado con placebo (0,1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONJ, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONJ fue reportada raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p.ej., extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para ONJ en pacientes recibiendo Prolia. El riesgo de ONJ puede incrementar con la duración de la exposición a Prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para ONJ en los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con Prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con Prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual beneficio/riesgo debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONJ mientras están bajo tratamiento con Prolia deben recibir atención por un odontólogo o un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONJ durante el tratamiento con Prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de Xgeva®. Los pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.

Se ha reportado osteonecrosis del conducto auditivo externo con denosumab. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y quimioterapia y/o factores de riesgo localizados, tales como infección o trauma. Debe considerarse la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes recibiendo denosumab, quienes presenten síntomas en el oído incluyendo infecciones crónicas del oído.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en las regiones subtrocantérica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasia), y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej., bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingles. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les

debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.
Después de interrumpir el tratamiento con Prolia pueden presentarse fracturas vertebrales múltiples (FVM), especialmente en pacientes con antecedentes de fractura vertebral.

Se debe recomendar a los pacientes no interrumpir la terapia con Prolia sin asesoría médica. Antes de interrumpir el tratamiento con Prolia debe evaluarse el beneficio/riesgo para cada paciente.

Si el tratamiento con Prolia se interrumpe, deberá considerarse la transición a una terapia antirresortiva alternativa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.1., teniendo en cuenta que los argumentos presentados por el interesado no permiten modificar dicho concepto toda vez que las alternativas existentes han demostrado eficacia y seguridad en todo el tiempo que se han empleado como terapia de primera línea.

La Sala considera adecuado que osteonecrosis en conducto auditivo externo se incluya en reacciones adversas.

Finalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir por cuanto no se ajustan a las indicaciones aprobadas en el Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.1.

3.2.4.6 REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20087350
Radicado : 2017114124 / 20181028781
Fecha : 16/02/2018
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada mL contiene 140mg de Evolocumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Hiperlipidemia primaria:

indicado como adyuvante de la dieta y dosis máximas toleradas de estatina para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterozigota o enfermedad cardiovascular ateroesclerótica que requieren disminución adicional de colesterol ldl (ldl-c).

Hipercolesterolemia familiar homocigota:
indicado como adyuvante de la dieta y otras terapias hipolipemiantes (por ejemplo, estatinas, ezetimibe, aféresis de LDL) en adultos o adolescentes a partir de los 13 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HOFH) que requieren disminución adicional de colesterol LDL (LDL-C).

El efecto de evolocumab sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular no está determinado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Precauciones y advertencias: hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar repatha.

Si utiliza repatha en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018000164 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.4.6 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 reacciones adversas
- Inserto Versión 2 de Febrero de 2018
- Información para prescribir Versión 2 de Febrero de 2018

Nuevas indicaciones:
Prevención de Eventos Cardiovasculares
En adultos con enfermedad cardiovascular establecida, Repatha® está indicado para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria.

Hiperlipidemia Primaria
Repatha está indicado como adyuvante de la dieta y dosis máximas toleradas de estatina para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar

heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren disminución adicional de colesterol LDL (LDL-C).
Hipercolesterolemia Familiar Homocigota
Repatha está indicado como adyuvante de la dieta y otras terapias hipolipemiantes (p.ej., estatinas, ezetimibe, aféresis de LDL) en adultos o adolescentes a partir de los 13 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) que requieren disminución adicional del colesterol LDL (LDL-C).

Nuevas reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas se discuten también en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones Alérgicas

Experiencia en Ensayos Clínicos
Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Reacciones Adversas en Adultos con Hiperlipidemia Primaria y en Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota
Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Repatha en 8 ensayos controlados con placebo que incluyeron 2.651 pacientes tratados con Repatha, incluidos 557 expuestos durante 6 meses y 515 expuestos durante 1 año (mediana de la duración del tratamiento de 12 semanas). La edad promedio de la población fue 57 años, 49% de la población eran mujeres, 85% Blancos, 6% Negros, 8% Asiáticos y 2% de otras razas.

Reacciones Adversas en un Ensayo Controlado de 52 Semanas
En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 52 semanas (Estudio 3 [DESCARTES]), 599 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 56 años (rango: 22 a 75 años), 23% eran mayores de 65 años, 52% eran mujeres, 80% Blancos, 8% Negros, 6% Asiáticos; 6% identificados como etnicidad Hispana. En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas informadas en al menos 3% de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en Descartes. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 2,2% de los pacientes tratados con Repatha y 1% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción del tratamiento con REPATHA y que se presentó a una frecuencia mayor que con placebo fue mialgia (0,3% versus 0% para Repatha y placebo, respectivamente).

Tabla 1. Reacciones Adversas que Ocurrieron en 3% o más de los Pacientes Tratados con Repatha y con Mayor Frecuencia que con Placebo en Descartes

	Placebo (N = 302) %	**REPATHA** (N = 599) %
Nasofaringitis	9,6	10,5
Infección en las vías respiratorias altas	6,3	9,3
Influenza	6,3	7,5
Dolor de espalda	5,6	6,2
Reacciones en el área de inyección†	5,0	5,7
Tos	3,6	4,5
Infección en las vías urinarias	3,6	4,5
Sinusitis	3,0	4,2
Cefalea	3,6	4,0
Mialgia	3,0	4,0
Mareo	2,6	3,7
Dolor musculoesquelético	3,0	3,3
Hipertensión	2,3	3,2
Diarrea	2,6	3,0
Gastroenteritis	2,0	3,0

incluye eritema, dolor, hematomas

Reacciones Adversas en Siete Ensayos Controlados Agrupados de 12 Semanas
En siete ensayos agrupados, controlados con placebo, aleatorizados, doble ciegos de 12 semanas, 993 pacientes recibieron 140 mg de REPATHA vía subcutánea cada 2 semanas y 1.059 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea mensualmente. La edad promedio fue 57 años (rango: 18 a 80 años), 29% tenían más de 65 años de edad, 49% eran mujeres, 85% Blancos, 5% Negros, 9% Asiáticos; 5% identificados como etnicidad Hispana. En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas informadas en al menos 1% de los pacientes tratados con REPATHA, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones Adversas que Ocurrieron en Más del 1% de los Pacientes tratados con REPATHA y con Mayor Frecuencia que con Placebo en los Estudios Agrupados de 12 Semanas

	Placebo (N = 1.224) %	**REPATHA** † (N = 2.052) %

	Placebo (N = 1.224) %	**REPATHA †** (N = 2.052) %
Nasofaringitis	3,9	4,0
Dolor de espalda	2,2	2,3
Infección en las vías respiratorias altas	2,0	2,1
Artralgia	1,6	1,8
Náusea	1,2	1,8
Fatiga	1,0	1,6
Espasmos musculares	1,2	1,3
Infección en las vías urinarias	1,2	1,3
Tos	0,7	1,2
Influenza	1,1	1,2
Contusión	0,5	1,0

140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes combinados

Reacciones adversas en ocho ensayos agrupados controlados (siete ensayos de 12 semanas y un ensayo de 52 semanas)
Las reacciones adversas descritas a continuación son de una combinación de un ensayo de 52 semanas (descartes) y siete ensayos de 12 semanas. El promedio y la mediana de las duraciones de la exposición a repatha en esta combinación de ocho ensayos fueron 20 semanas y 12 semanas, respectivamente.

Reacciones locales en el área de inyección
Las reacciones en el área de inyección ocurrieron en 3,2% y 3,0% de los pacientes tratados con repatha y en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones más frecuentes en el área de inyección fueron eritema, dolor, y hematomas. Las proporciones de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones locales en el área de inyección en los pacientes tratados con repatha y los pacientes tratados con placebo fueron 0,1% y 0%, respectivamente.

Reacciones alérgicas
Las reacciones alérgicas ocurrieron en 5,1% y 4,7% de los pacientes tratados con repatha y los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones alérgicas más frecuentes fueron erupción (1,0% versus 0,5% para repatha y placebo, respectivamente), eczema (0,4% versus 0,2%), eritema (0,4% versus 0,2%), y urticaria (0,4% versus 0,1%).

Reacciones adversas en el estudio de desenlaces cardiovasculares

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de desenlaces cardiovasculares (estudio 1 [estudio de desenlaces cardiovasculares con repatha, fourier]), 27.525 pacientes recibieron al menos una dosis de repatha o placebo. La edad promedio fue 62,5 años (rango: 40 a 86 años), 45% tenían 65 años o más, 9% tenían 75 años o más, 25% mujeres, 85% blancos, 2% negros y 10% asiáticos; 8% identificados como etnicidad hispana. Los pacientes fueron expuestos a repatha o placebo por una mediana de 24,8 meses; 91% de los pacientes estuvo expuesto por ≥ 12 meses, 54% estuvo expuesto por ≥ 24 meses y 5% estuvo expuesto por ≥ 36 meses.

El perfil de seguridad de repatha en este estudio fue generalmente consistente con el perfil de seguridad descrito anteriormente en los estudios controlados de 12 y 52 semanas que incluyeron pacientes con hiperlipidemia primaria. Los eventos adversos serios ocurrieron en 24,8% y 24,7% de los pacientes tratados con repatha y tratados con placebo, respectivamente. Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio en 4,4% de los pacientes asignados a repatha y en 4,2% asignados a placebo. Las reacciones adversas frecuentes (> 5% de los pacientes tratados con repatha y ocurriendo con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron diabetes mellitus (8,8% repatha, 8,2% placebo), nasofaringitis (7,8% repatha, 7,4% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,1% repatha, 4,8% placebo).

Entre los 16.676 pacientes sin diabetes mellitus en la línea de base, la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente durante el estudio fue 8,1% en los pacientes asignados a repatha comparados con 7,7% en los asignados a placebo.

Reacciones adversas en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota
En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 12 semanas, de 49 pacientes con hofh (estudio 5 [tesla]), 33 pacientes recibieron 420 mg de repatha vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 31 años (rango: 13 a 57 años), 49% eran mujeres, 90% blancos, 4% asiáticos, y 6% de otras razas. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos dos (6,1%) de los pacientes tratados con repatha, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, incluyeron:

- infecciones en las vías respiratorias altas (9,1% versus 6,3%)
- influenza (9,1% versus 0%)
- gastroenteritis (6,1% versus 0%)
- nasofaringitis (6,1% versus 0%)

Inmunogenicidad

Como es el caso con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por muchos factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo de recolección de las muestras, medicamentos concomitantes, y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a repatha en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros medicamentos puede ser mal interpretada.

Se ha evaluado la inmunogenicidad de repatha utilizando inmunoanálisis de detección por electroquimioluminiscencia en puente para detección de anticuerpos de unión anti-fármaco. Se realizó un ensayo biológico in vitro para detección de anticuerpos neutralizantes en los pacientes con resultados séricos positivos en el inmunoanálisis de detección.

En estudios clínicos agrupados controlados con placebo y con activo, 0,3% (48 de 17.992) de los pacientes tratados con al menos una dosis de repatha tuvieron pruebas positivas para el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes con resultados séricos positivos para anticuerpos de unión fueron evaluados posteriormente y ningún paciente tuvo pruebas positivas para la presencia de anticuerpos neutralizantes.
La presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco no afectó el perfil farmacocinético, la respuesta clínica o la seguridad de repatha, pero las consecuencias a largo plazo de continuar el tratamiento con repatha en la presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco son desconocidas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Nuevas indicaciones:
Prevención de Eventos Cardiovasculares
En adultos mayores de 40 años con dislipidemias refractaria y enfermedad cardiovascular establecida, para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria.

Hiperlipidemia Primaria

Repatha está indicado como adyuvante de la dieta y dosis máximas toleradas de estatina para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad cardiovascular aterosclerótica que requieren disminución adicional de colesterol LDL (LDL-C).

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota
Repatha está indicado como adyuvante de la dieta y otras terapias hipolipemiantes (p.ej., estatinas, ezetimibe, aféresis de LDL) en adultos o adolescentes a partir de los 13 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH) que requieren disminución adicional del colesterol LDL (LDL-C).

El efecto de evolocumab sobre la mortalidad cardiovascular no está determinado.

Nuevas reacciones adversas:
Las siguientes reacciones adversas se discuten también en otras secciones del etiquetado:

- **Reacciones Alérgicas**

Experiencia en Ensayos Clínicos
Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Reacciones Adversas en Adultos con Hiperlipidemia Primaria y en Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota
Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Repatha en 8 ensayos controlados con placebo que incluyeron 2.651 pacientes tratados con Repatha, incluidos 557 expuestos durante 6 meses y 515 expuestos durante 1 año (mediana de la duración del tratamiento de 12 semanas). La edad promedio de la población fue 57 años, 49% de la población eran mujeres, 85% Blancos, 6% Negros, 8% Asiáticos y 2% de otras razas.

Reacciones Adversas en un Ensayo Controlado de 52 Semanas
En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 52 semanas (Estudio 3 [DESCARTES]), 599 pacientes recibieron 420 mg de Repatha vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 56 años (rango: 22 a 75 años), 23% eran mayores de 65 años, 52% eran mujeres, 80% Blancos, 8% Negros, 6% Asiáticos; 6% identificados como etnicidad Hispana. En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas informadas en

al menos 3% de los pacientes tratados con Repatha y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en Descartes. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 2,2% de los pacientes tratados con Repatha y 1% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción del tratamiento con REPATHA y que se presentó a una frecuencia mayor que con placebo fue mialgia (0,3% versus 0% para Repatha y placebo, respectivamente).

Tabla 1. Reacciones Adversas que Ocurrieron en 3% o más de los Pacientes Tratados con Repatha y con Mayor Frecuencia que con Placebo en Descartes

	Placebo (N = 302) %	REPATHA (N = 599) %
Nasofaringitis	9,6	10,5
Infección en las vías respiratorias altas	6,3	9,3
Influenza	6,3	7,5
Dolor de espalda	5,6	6,2
Reacciones en el área de inyección†	5,0	5,7
Tos	3,6	4,5
Infección en las vías urinarias	3,6	4,5
Sinusitis	3,0	4,2
Cefalea	3,6	4,0
Mialgia	3,0	4,0
Mareo	2,6	3,7
Dolor musculoesquelético	3,0	3,3
Hipertensión	2,3	3,2
Diarrea	2,6	3,0
Gastroenteritis	2,0	3,0

incluye eritema, dolor, hematomas

Reacciones Adversas en Siete Ensayos Controlados Agrupados de 12 Semanas

En siete ensayos agrupados, controlados con placebo, aleatorizados, doble ciegos de 12 semanas, 993 pacientes recibieron 140 mg de REPATHA vía subcutánea cada 2 semanas y 1.059 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea mensualmente. La edad promedio fue 57 años (rango: 18 a 80 años), 29% tenían más de 65 años de edad, 49% eran mujeres, 85% Blancos, 5% Negros, 9% Asiáticos; 5% identificados como

etnicidad Hispana. En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas informadas en al menos 1% de los pacientes tratados con REPATHA, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones Adversas que Ocurrieron en Más del 1% de los Pacientes tratados con REPATHA y con Mayor Frecuencia que con Placebo en los Estudios Agrupados de 12 Semanas

	Placebo (N = 1.224) %	REPATHA † (N = 2.052) %
Nasofaringitis	3,9	4,0
Dolor de espalda	2,2	2,3
Infección en las vías respiratorias altas	2,0	2,1
Artralgia	1,6	1,8
Náusea	1,2	1,8
Fatiga	1,0	1,6
Espasmos musculares	1,2	1,3
Infección en las vías urinarias	1,2	1,3
Tos	0,7	1,2
Influenza	1,1	1,2
Contusión	0,5	1,0

140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes combinados

Reacciones adversas en ocho ensayos agrupados controlados (siete ensayos de 12 semanas y un ensayo de 52 semanas)
Las reacciones adversas descritas a continuación son de una combinación de un ensayo de 52 semanas (descartes) y siete ensayos de 12 semanas. El promedio y la mediana de las duraciones de la exposición a repatha en esta combinación de ocho ensayos fueron 20 semanas y 12 semanas, respectivamente.

Reacciones locales en el área de inyección
Las reacciones en el área de inyección ocurrieron en 3,2% y 3,0% de los pacientes tratados con repatha y en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones más frecuentes en el área de inyección fueron eritema, dolor, y hematomas. Las proporciones de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones locales en el área de inyección en los pacientes tratados con repatha y los pacientes tratados con placebo fueron 0,1% y 0%, respectivamente.

Reacciones alérgicas
Las reacciones alérgicas ocurrieron en 5,1% y 4,7% de los pacientes tratados con repatha y los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones alérgicas más frecuentes fueron erupción (1,0% versus 0,5% para repatha y placebo, respectivamente), eczema (0,4% versus 0,2%), eritema (0,4% versus 0,2%), y urticaria (0,4% versus 0,1%).

Reacciones adversas en el estudio de desenlaces cardiovasculares
En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de desenlaces cardiovasculares (estudio 1 [estudio de desenlaces cardiovasculares con repatha, fourier]), 27.525 pacientes recibieron al menos una dosis de repatha o placebo. La edad promedio fue 62,5 años (rango: 40 a 86 años), 45% tenían 65 años o más, 9% tenían 75 años o más, 25% mujeres, 85% blancos, 2% negros y 10% asiáticos; 8% identificados como etnicidad hispana. Los pacientes fueron expuestos a repatha o placebo por una mediana de 24,8 meses; 91% de los pacientes estuvo expuesto por ≥ 12 meses, 54% estuvo expuesto por ≥ 24 meses y 5% estuvo expuesto por ≥ 36 meses.

El perfil de seguridad de repatha en este estudio fue generalmente consistente con el perfil de seguridad descrito anteriormente en los estudios controlados de 12 y 52 semanas que incluyeron pacientes con hiperlipidemia primaria. Los eventos adversos serios ocurrieron en 24,8% y 24,7% de los pacientes tratados con repatha y tratados con placebo, respectivamente. Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio en 4,4% de los pacientes asignados a repatha y en 4,2% asignados a placebo. Las reacciones adversas frecuentes (> 5% de los pacientes tratados con repatha y ocurriendo con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron diabetes mellitus (8,8% repatha, 8,2% placebo), nasofaringitis (7,8% repatha, 7,4% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,1% repatha, 4,8% placebo).

Entre los 16.676 pacientes sin diabetes mellitus en la línea de base, la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente durante el estudio fue 8,1% en los pacientes asignados a repatha comparados con 7,7% en los asignados a placebo.

Reacciones adversas en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota
En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 12 semanas, de 49 pacientes con hofh (estudio 5 [tesla]), 33 pacientes recibieron 420 mg de repatha vía subcutánea una vez al mes. La edad

promedio fue 31 años (rango: 13 a 57 años), 49% eran mujeres, 90% blancos, 4% asiáticos, y 6% de otras razas. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos dos (6,1%) de los pacientes tratados con repatha, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, incluyeron:

- **Infecciones en las vías respiratorias altas (9,1% versus 6,3%)**
- **Influenza (9,1% versus 0%)**
- **Gastroenteritis (6,1% versus 0%)**
- **Nasofaringitis (6,1% versus 0%)**

Inmunogenicidad

Como es el caso con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por muchos factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo de recolección de las muestras, medicamentos concomitantes, y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a repatha en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros medicamentos puede ser mal interpretada.

Se ha evaluado la inmunogenicidad de repatha utilizando inmunoanálisis de detección por electroquimioluminiscencia en puente para detección de anticuerpos de unión anti-fármaco. Se realizó un ensayo biológico in vitro para detección de anticuerpos neutralizantes en los pacientes con resultados séricos positivos en el inmunoanálisis de detección.

En estudios clínicos agrupados controlados con placebo y con activo, 0,3% (48 de 17.992) de los pacientes tratados con al menos una dosis de repatha tuvieron pruebas positivas para el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes con resultados séricos positivos para anticuerpos de unión fueron evaluados posteriormente y ningún paciente tuvo pruebas positivas para la presencia de anticuerpos neutralizantes.
La presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco no afectó el perfil farmacocinético, la respuesta clínica o la seguridad de repatha, pero las consecuencias a largo plazo de continuar el tratamiento con repatha en la presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco son desconocidas.

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

El comisionado integrante de la Sala Especializada de Móleculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, Kervis Asid Rodriguez Villanueva, se declara impedido para conceptuar en éste caso conforme se establece en el artículo 11 de la Ley 1437 de 2011 y demás normas concordantes, debido a que fue subinvestigador en el estudio Fourier.

3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 PALBOCICLIB

Radicado : 20181038158
Fecha : 28/02/2018
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la comisión revisora información con respecto a la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz de decreto 2085 de 2002, y a su consideración como una nueva entidad química, conceptuada en el Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.1.13, sin que la comisión revisora tuviese en cuenta que Palbociclib, no es una nueva entidad química y que su información de datos, tiene amplia y suficiente divulgación, como para ser considerada para su protección, con fines de 2085.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.1.13., en el sentido de declarar palbociclib como nueva entidad química teniendo en cuenta que aunque hay algunas similitudes, no es posible concluir que la estructura de palbociclib se obtuvo a partir de modificaciones de algunas de las moléculas con las que se compara en la documentación allegada, tampoco es posible concluir que las diferencias químicas se correlacionen únicamente con los aspectos farmacocinéticos tal como lo establece la normatividad.

3.3.2 NINTEDANIB

Radicado : 20181043529
Fecha : 07/03/2018
Interesado : Lafrancol S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la comisión revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Informar cual es el sustento técnico –científico, para considerar al Nintedanib como una nueva entidad química, si dicha entidad química guarda una similitud estructural con otras moléculas autorizadas y comercializadas en Colombia, y cuyo periodo de protección de data no divulgada ya ha expirado a la fecha, tales como: Sunitinib y Pazopanib
- Informar si la información allegada en el presente derecho de petición, no desvirtúa la concesión de la protección de datos, considerando que para Nintedanib, la información de datos, tiene amplia y completa divulgación.
- Informar la reglamentación en la cual la sala especializada de medicamentos, se considera competente para conceptuar sobre “esfuerzo considerable”
- Informar los criterios aplicados para considerar que Nintedanib, cumple con el esfuerzo considerable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 15 de 2016 SEMPB, numeral 3.1.1.13., en el sentido de declarar nintedanib como nueva entidad química teniendo en cuenta que aunque hay algunas similitudes, no es posible concluir que la estructura de nintedanib se obtuvo a partir de modificaciones de algunas de las moléculas con las que se compara en la documentación allegada, tampoco es posible concluir que las diferencias químicas se correlacionen únicamente con los aspectos farmacocinéticos tal como lo establece la normatividad.

3.3.3 VANDETANIB

Radicado : 20181025055
Fecha : 12/02/2018
Interesado : Lafrancol S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la comisión revisora conceptuar acerca de la solicitud de protección de datos numeral 3.1.1.1 del Acta No. 01 de 2017 para el producto de la referencia, indicando si la información adjunta al presente escrito, demuestra que el Vardetanin, no debe ser considerado como una nueva entidad química bajo el marco del decreto 2085 y que además, no le es aplicable la protección de información, ya que la información para el Vardetanib, está suficientemente divulgada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., en el sentido de declarar vandetanib como nueva entidad química teniendo en cuenta que aunque hay algunas similitudes, no es posible concluir que la estructura de vandetanib se obtuvo a partir de modificaciones de algunas de las moléculas con las que se compara en la documentación allegada, tampoco es posible concluir que las diferencias químicas se correlacionen únicamente con los aspectos farmacocinéticos tal como lo establece la normatividad.

3.3.4. ORPHACOL

Radicado : 20181034624
Fecha : 23/02/2018
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Abril de 2018 al interesado Valentech Pharma Colombia S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del Producto Orphacol (concepto Acta No. 04 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6).

3.3.5. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Radicado : 17127459
Fecha : 28/11/2017
Interesado : Productos Roche S.A

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Abril

de 2018 al interesado Productos Roche S.A con el fin de escuchar los argumentos en razón de medicamentos biológicos

3.3.6. ACIDO HIALURÓNICO, HIALURONATO DE SODIO Y POLIMERO HILANO G-F20 (hilano A: hilano B 9:1)

Radicado : 17114705
Fecha : 31/10/2017

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

1. Se sirvan conceptuar que todos los viscosuplementos, como lo son Acido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y Polimero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1), en Colombia deben ser considerados como Dispositivos Médicos, teniendo en cuenta que así lo han establecido los diferentes países de referencia.

2. Se sirva excluir de la norma farmacológica 5.3.0.0.N20, para los principios activos Ácido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y Polimero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1)

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
M09AX01	ÁCIDO HIALURÓNICO	SOLUCIÓN INYECTABLE	20 mg / Ampolla - Jeringa prellenada (2 mL)
M09AX01	ÁCIDO HIALURÓNICO	SOLUCIÓN INYECTABLE	60 mg / 6 mL
M09AX01	HIALURONATO DE SODIO	SOLUCIÓN INYECTABLE	5mg / mL
M09AX01	HIALURONATO DE SODIO	SOLUCIÓN INYECTABLE	20 mg / Ampolla (2 mL)
M09AX01	HIALURONATO DE SODIO	SOLUCIÓN INYECTABLE PARA ADMINISTRACIÓN INTRAARTICULAR.	25 mg / Ampolla -Jeringa prellenada (2,5 mL)
	POLIMERO HILANO G-F20 (hilano A: hilano B 9:1)	SUSPENSIÓN INYECTABLE	8 mg / mL

3. Se sirva ordenar a todos los Viscosuplementos, como lo son Acido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y Polimero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1) registrados como medicamentos, que deben en un plazo que determine esta Comisión solicitar el registro sanitario como dispositivo medico so pena de que se declare el decaimiento de las Resoluciones que concedieron tales registros sanitarios como medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la información solicitada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere

ser estudiado en conjunto con la Sala Especializada de Dispositivos Médicos y Reactivos De Diagnóstico In Vitro.

Siendo las 16:00 del día 19 de Abril de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO **Miembro SEMNNIMB**	**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ** **Miembro SEMNNIMB**
MARIO FRANCISCO GUERRERO **Miembro SEMNNIMB**	**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO** **Miembro SEMNNIMB**
FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL **Miembro SEMNNIMB**	**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ** **Miembro SEMNNIMB**
KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA **Miembro SEMNNIMB**	**KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA** **Miembro SEMNNIMB**

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO

Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES

Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS

Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA

Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL

Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ

Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN

Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB