



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 05 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

22, 23, 24 y 25 DE ABRIL DE 2019

1. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.8. ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Mariana Acevedo Sanchez
Johanna Andrea García Cortes
Lina Maria Cabanzo Castro
Ana Maria Pedroza Pastrana
Mayra Alejandra Gómez Leal
Lucia Ayala Rodriguez

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB
Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB
Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.1. VENCLEXTA™

Expediente : 20139971
Radicado : 20191026450
Fecha : 14/02/2019
Interesado : Abbvie S.A.S.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10mg Venetoclax

Cada tableta recubierta contiene 50mg Venetoclax

Cada tableta recubierta contiene 100mg Venetoclax

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Síndrome de lisis tumoral

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

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

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incrementa adicionalmente el riesgo. Se deberá evaluar el riesgo de los pacientes y éstos deberán recibir profilaxis apropiada para el SLT incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitoree las químicas sanguíneas y maneje las anomalías de manera oportuna. Interrumpa la administración si ello es necesario. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global.

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

Neutropenia

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

Inmunización

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 sobre LLC

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibido al menos una terapia previa. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección “Estudios clínicos”. Al momento del análisis de los datos la duración mediana de la exposición era de 22 meses en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab.

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

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

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

Reacción adversa por sistema corporal	Venetoclax+ rituximab (N = 194)		Bendamustina + rituximab (N = 188)	
	Todos los grados % (Frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
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				

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección del tracto respiratorio superior	22 (Muy frecuente)	2	15	1
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 $\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea (19%), neutropenia (14%) e infección del tracto respiratorio superior (12%); la reacción adversa de Grado 3 o 4 reportada con mayor frecuencia (en $\geq 2\%$ de los pacientes) fue la de neutropenia (11%).

Experiencia de los ensayos clínicos sobre AML

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



meses) y 5,7 meses (rango: 0,5 a 35,8 meses), respectivamente. La mediana de duración de la exposición para pacientes ingiriendo venetoclax en combinación con dosis bajas de citarabina fue de 4,2 meses (rango: 0,2 a 29,2 meses).

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

M14-358

Venetoclax en combinación con azacitidina

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

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

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

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

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

Venetoclax en combinación con decitabina

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

Reacción adversa por sistema corporal	Frecuencia (Cualquier grado)	Cualquier grado (%) N=84	Grado 3 ó 4 (%) N=84
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	50	46
Neutropenia ^b	Muy frecuentes	48	48
Neutropenia febril	Muy frecuentes	37	37
Anemia ^c	Muy frecuentes	30	30
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Muy frecuentes	61	1
Diarrea	Muy frecuentes	56	2
Constipación	Muy frecuentes	49	2
Vómitos	Muy frecuentes	36	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico	Muy frecuentes	38	1
Fatiga	Muy frecuentes	32	6

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones			
Neumonía ^b	Muy frecuentes	30	29
Bacteriemia	Frecuentes	4	2
Sepsis	Frecuentes	4	4
Reacciones adversas clasificadas según los criterios de terminología común del NCI para eventos adversos versión 4.0.			
^a Trombocitopenia/recuento de plaquetas disminuido.			
^b Neutropenia/recuento de neutrófilos disminuido.			
^c Anemia/hemoglobina disminuida.			
^d Neumonía/neumonía atípica/consolidación pulmonar/neumonía por pneumocystis jirovecii/neumonía por gripe/neumonía por legionella/ neumonía estreptocócica/neumonía fúngica/neumonía por virus sincitial respiratorio/neumonía por klebsiella/infección pulmonar/neumonía atípica por microbacterias.			

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

Reacción adversa por sistema corporal	Frecuencia (Cualquier grado)	Cualquier grado (%) N=31	Grado 3 ó 4 (%) N=31
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	68	65
Neutropenia febril	Muy frecuentes	65	65
Neutropenia ^b	Muy frecuentes	35	35
Anemia ^c	Muy frecuentes	23	23
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Muy frecuentes	61	0
Constipación	Muy frecuentes	48	0
Diarrea	Muy frecuentes	42	6
Vómitos	Muy frecuentes	35	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	Muy frecuentes	45	10
Edema periférico	Muy frecuentes	32	0
Infecciones e infestaciones			
Neumonía ^b	Muy frecuentes	42	35
Bacteriemia	Muy frecuentes	23	16

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sepsis	Muy frecuentes	10	10
Reacciones adversas clasificadas según los criterios de terminología común del NCI para eventos adversos versión 4.0.			
^a Trombocitopenia/recuento de plaquetas disminuido.			
^b Neutropenia/recuento de neutrófilos disminuido.			
^c Anemia/hemoglobina disminuida.			
^d Neumonía/neumonía atípica/consolidación pulmonar/neumonía por pneumocystis jirovecii/neumonía por gripe/neumonía por legionella/ neumonía estreptocócica/neumonía fúngica/neumonía por virus sincicial respiratorio/neumonía por klebsiella/infección pulmonar/neumonía atípica por microbacterias.			

Anormalidades de laboratorio

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

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

Anormalidades de laboratorio	Venetoclax en combinación con azacitidina		Venetoclax en combinación con decitabina	
	Todos los grados ^a (%) N=84	Grado 3 ó 4 ^b (%) N=84	Cualquier grado ^a (%) N=31	Grado 3 ó 4 ^b (%) N=31
Hematología				
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	100	98	100	100
Disminución del recuento absoluto de glóbulos blancos	100	99	97	97
Disminución del recuento plaquetario	91	81	86	76
Disminución del recuento absoluto de linfocitos	89	75	100	81
Hemoglobina disminuida	56	56	68	65
Química				
Glucosa alta	75	12	77	0
Calcio bajo	61	8	87	3

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Albúmina baja	55	5	48	6
Potasio bajo	51	7	48	6
Sodio bajo	50	8	52	3
Fosfato inorgánico bajo	49	19	26	6
Bilirrubina total alta	48	8	32	10
Magnesio bajo	29	0	45	3
^a Incluye anomalías de laboratorio que eran nuevas o que eran empeoramientos, o que eran empeoramientos desde estado basal desconocidos.				

M14-387

Venetoclax en combinación con dosis bajas de citarabina

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

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

Se produjeron discontinuaciones debido a eventos adversos en el 29% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a una discontinuación de la droga ($\geq 2\%$) fueron trombocitopenia y sepsis.

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Anormalidades de laboratorio

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

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



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

Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

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

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

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación para incorporar medidas profilácticas y de monitoreo. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 10 cm o que presentaban tanto un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ como

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 anomalías 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.

Leucemia mieloide aguda

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

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

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

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

Neutropenia

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MURANO

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

En el estudio MURANO se reportó neutropenia (de todos los grados) en 61% de los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab. Un 43% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab experimentó interrupción de la administración y un 3% de los pacientes discontinuó la terapia con venetoclax a causa de neutropenia. Se reportó neutropenia de Grado 3 en 32% de los pacientes y neutropenia de Grado 4 en 26% de los pacientes. La duración mediana de la neutropenia de Grado 3 o 4 fue de 8 días (rango: 1-712 días). Las complicaciones clínicas de la neutropenia incluyendo neutropenia febril, infecciones de Grado ≥ 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:

Interacciones medicamentosas

Inhibidores de CYP3A

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

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

Comparado con venetoclax 400 mg administrado solo, la coadministración de 300 mg de posaconazol, un inhibidor potente de la CYP3A y la P-gp, con 50 mg y 100 mg de venetoclax durante 7 días en 12 pacientes recientemente diagnosticados con AML resultó en una C_{max} de venetoclax 61% y 86% más alta, respectivamente. El ABC24 de venetoclax fue 90% y 144% mayor, respectivamente.

Inductores de CYP3A

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

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

Azitromicina

La administración concomitante de 500 mg de azitromicina en el primer día seguidos de 250 mg de azitromicina durante 4 días en 12 sujetos sanos redujo la C_{max} en un 25 % y el AUC_∞ en un 35% de venetoclax.

Agentes reductores de los ácidos gástricos

Con base en un análisis farmacocinético poblacional, los agentes reductores de los ácidos gástricos (por ejemplo, los inhibidores de bombas de protones, los antagonistas de receptores H₂ y los antiácidos) no afectan la biodisponibilidad de venetoclax.

Warfarina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en tres voluntarios sanos, la administración de una dosis única de 400 mg de venetoclax con 5 mg de warfarina se tradujo en un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el AUC_∞ de la R-warfarina y de la S-warfarina.

Digoxina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en 10 sujetos sanos, la administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con 0.5 mg de digoxina, un sustrato de P-gp, se tradujo en un incremento de 35% de la C_{max} de digoxina y en un incremento de 9% del AUC_∞ de digoxina.

Estudios in vitro

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Régimen posológico recomendado

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

Leucemia linfocítica crónica

Programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax

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

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

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

Venetoclax en combinación con rituximab

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Leucemia mieloide aguda

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

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

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

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

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

Dosis omitidas

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Evaluación del riesgo de síndrome de lisis tumoral.

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

Leucemia linfocítica crónica

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

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

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

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

Leucemia linfocítica crónica

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

- **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.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

Leucemia mieloide aguda

Llevar adelante las medidas profilácticas listadas abajo:

- Todos los pacientes deberán tener un recuento de glóbulos blancos $< 25 \times 10^9/l$ antes de comenzar con venetoclax y se podrá requerir citorreducción previa al tratamiento.
- Todos los pacientes deberán recibir medidas profilácticas incluyendo adecuada hidratación y agentes antihiperuricémicos antes de comenzar con la primera dosis y durante la fase de aumento progresivo.
- Realizar análisis de sangre (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corregir anormalidades preexistentes antes de iniciar el tratamiento con venetoclax.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Monitorear los análisis de sangre para SLT a predosis, a las 6 a 8 horas luego de cada nueva dosis durante la fase de aumento progresivo y a las 24 horas después de alcanzar la dosis final.
- Para pacientes con factores de riesgo para SLT (por ej. blastos circulantes, alta carga de leucemia con afectación de médula ósea, niveles elevados de LDH pretratamiento, o función renal reducida) se deberán considerar medidas adicionales, incluyendo un mayor monitoreo de laboratorio y dosis inicial reducida de venetoclax.

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

Leucemia linfocítica crónica

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

Modificación de la dosis a causa de SLT

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

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

Modificación de la dosis a causa de otras toxicidades

Leucemia linfocítica crónica

Suspenda el tratamiento con Venetoclax de presentarse cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, neutropenia de grado 3 con infección o fiebre o toxicidades hematológicas de grado 4 (excepto linfopenia). Para reducir los riesgos de infección asociados con la neutropenia es posible administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con Venetoclax si ello está indicado clínicamente.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una vez que la toxicidad se haya resuelto volviendo a un grado 1 o al nivel basal, la terapia con Venetoclax puede reanudarse en la misma dosis.

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

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

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

Dosis al momento de la interrupción, mg	Dosis al reiniciar, mg ^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.	

Leucemia mieloide aguda

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

Tabla 4. Modificaciones de dosis recomendadas para toxicidadesa

Evento	Ocurrencia	Acción
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia grado 4 con o sin fiebre o	Evento previo a	Hacer una transfusión de

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infección; o trombocitopenia de grado 4	alcanzar la remisión	hemoderivados, administrar profilaxis y tratamiento antiinfeccioso según indicación clínica. En la mayoría de las instancias, venetoclax y agente hipometilante o ciclos de dosis bajas de citarabina no se deberán interrumpir debido a citopenias previas a alcanzar la remisión.
	Primer evento luego de alcanzar la remisión y por una duración de al menos 7 días	Retrasar el ciclo subsecuente del tratamiento con venetoclax y agente hipometilante o dosis bajas de citarabina y monitorear los recuentos sanguíneos. Puede administrarse factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si está clínicamente indicado para neutropenia. Una vez que se ha resuelto la toxicidad a grado 1 ó 2, el tratamiento con venetoclax puede ser reanudado en la misma dosis en combinación con agente hipometilante o dosis bajas de citarabina.
	Eventos subsecuentes en ciclos posteriores a alcanzar la remisión y durante 7 días o más	Retrasar el ciclo subsecuente del tratamiento con venetoclax y agente hipometilante o dosis bajas de citarabina y monitorear los recuentos sanguíneos. Puede administrarse (G-CSF) si está clínicamente indicado para neutropenia. Una vez que la toxicidad se ha resuelto a grado 1 ó 2, el tratamiento con venetoclax puede ser reanudado en la misma dosis y la duración reducida en 7 días para cada ciclo subsecuente.
^a Se establecieron grados de reacciones adversas usando NCI CTCAE versión 4.0.		

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax (esto es, C_{max} y ABC) y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. En pacientes con LLC, el uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CYP3A está contraindicado al inicio de la administración y durante la fase de aumento progresivo.

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

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

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado 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.

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar resultados de los estudios fase III en curso, particularmente los estudios M16-043 y M15-656, que permitan establecer un balance riesgo beneficio favorable.

Lo anterior teniendo en cuenta que lo allegado corresponde a estudios fase I/II con objetivos principalmente de seguridad, farmacocinéticos, escalonamiento de dosis y algunos de eficacia, con baja casuística, poco seguimiento y metodología abierta, que no permiten establecer un balance riesgo beneficio favorable, teniendo en cuenta que está asociado a eventos adversos grado 3 importantes (neutropenia febril, leucopenia, neumonía entre otros).

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), revisada la versión 4 del PGR del producto Venclexta, se solicita incluir la justificación del retiro de segunda neoplasia primaria (Second primary malignancy) como riesgo potencial.

3.1.1.2. NERLYNX® 40mg TABLETAS

Expediente : 20150975
Radicado : 20181184997 / 20191027709
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 40 mg de Neratinib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones:

Nerlynx está indicado para el tratamiento post-adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama con receptores hormonales en estadio temprano HER2 positivo / expresado / amplificado que hayan cumplido menos de un año desde que se completó la terapia adyuvante previa basada en trastuzumab.

Contraindicaciones:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Administración conjunta de los siguientes medicamentos que son inductores potentes de la isoforma

CYP3A4 del citocromo P450 o de la glucoproteína P (gp-P):

- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (antiepilépticos).
- Hipérico (*Hypericum perforatum*) (planta medicinal).
- Rifampicina (antimicobacteriano).

Administración conjunta de inhibidores moderados de la CYP3A4/gp-P:

- Fluconazol (antifúngico).
- Diltiazem, verapamilo (antagonistas del calcio).
- Eritromicina (antibiótico).

Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Se ha notificado diarrea durante el tratamiento con Nerlynx (ver las secciones 4.2 y 4.8). La diarrea puede ser intensa y asociarse a deshidratación.

La diarrea, en general, suele aparecer al principio durante la primera o la segunda semana de tratamiento con Nerlynx, y puede ser recurrente.

Se debe indicar a los pacientes que empiecen un tratamiento profiláctico con un antidiarreico junto con la primera dosis de Nerlynx y que sigan tomando el antidiarreico con regularidad durante los primeros 1-2 meses de tratamiento con Nerlynx, ajustando la dosis hasta lograr 1-2 deposiciones al día.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tienen un mayor riesgo de insuficiencia renal y deshidratación, que puede ser una complicación de la diarrea, por lo que se deben controlar de forma minuciosa.

Pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos importantes

En el estudio fundamental no se incluyeron pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos importantes cuyo síntoma principal fuera la diarrea, por lo que este tipo de pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Insuficiencia renal

Acta No. 05 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de complicaciones por deshidratación si presentan diarrea, por lo que deben ser vigilados estrechamente.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la exposición al neratinib aumenta en 2,8 veces.

Se ha notificado hepatotoxicidad en pacientes tratados con Nerlynx. Se deben realizar pruebas de función hepática que incluyan la determinación de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total en la semana 1, después mensualmente durante los 3 primeros meses y, a partir de entonces, cada 6 semanas durante el tratamiento o cuando esté clínicamente indicado.

Se evaluará a los pacientes que presenten diarrea de grado ≥ 3 con necesidad de fluidoterapia IV o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como aumento del cansancio, náuseas, vómitos, ictericia, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho, fiebre, urticaria o eosinofilia, para detectar posibles cambios en las pruebas de función hepática. Durante la evaluación de la hepatotoxicidad, también se deben determinar la bilirrubina fraccionada y el tiempo de protrombina.

Función ventricular izquierda

La inhibición de HER2 se ha asociado a disfunción del ventrículo izquierdo. Nerlynx no se ha estudiado en pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del límite inferior normal o con antecedentes cardíacos importantes. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco conocidos se debe vigilar la función cardíaca, lo que incluirá una evaluación de la FEVI, cuando esté clínicamente indicado.

Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos
No se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones (IBP) ni de antagonistas de los receptores H2. Si se toma un antiácido, la administración de Nerlynx y la del antiácido se espaciará al menos 3 horas.

Embarazo

El neratinib puede provocar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nerlynx se ha asociado a trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Los pacientes con trastornos sintomáticos de la piel y del tejido subcutáneo se deben controlar estrechamente.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 y la gp-P

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4 y la gp-P debido al riesgo de que aumente la exposición al neratinib.

Se debe evitar el consumo de jugo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con Nerlynx.

La diarrea, en general, suele aparecer al principio durante la primera o la segunda semana de tratamiento con Nerlynx, y puede ser recurrente. • Hepatotoxicidad: Controle las pruebas de función hepática mensualmente durante los 3 primeros meses de tratamiento, luego cada tres meses mientras está en el tratamiento y después como se indique clínicamente. Suspenda Nerlynx en pacientes que presenten anomalías hepáticas de Grado 3 y suspenda permanentemente Nerlynx en pacientes con anomalías hepáticas de Grado 4.

• Toxicidad embriofetal: Nerlynx puede causar daño al feto. Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para un feto y usar anticoncepción efectiva.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron diarrea (93,6 %), náuseas (42,5 %), cansancio (27,3 %), vómitos (26,8 %), dolor abdominal (22,7 %), erupción (15,4 %), apetito disminuido (13,7 %), dolor en la zona superior del abdomen (13,2 %), estomatitis (11,2 %) y espasmos musculares (10,0 %).

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes fueron diarrea (grado 3, 36,9 % y grado 4, 0,2 %) y vómitos (grado 3, 3,4 % y grado 4, 0,1 %).

Las reacciones adversas notificadas como graves fueron diarrea (1,9 %), vómitos (1,3 %), deshidratación (1,1 %), náuseas (0,5 %), aumento de la alanina aminotransferasa (0,4 %), aumento de la aspartato aminotransferasa (0,4 %), dolor abdominal (0,3 %), cansancio (0,3 %) y disminución del apetito (0,2 %).

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas observadas con neratinib, según la evaluación los datos agrupados de 1.710 pacientes.

Para la clasificación de la frecuencia se han utilizado la convención sobre frecuencia y la base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Reacciones adversas de Nerlynx en monoterapia observadas en estudios sobre el cáncer de mama

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido
	Frecuentes	Deshidratación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal alto y estomatitis ¹
	Frecuentes	Distensión abdominal, boca seca y dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa elevadas
	Poco frecuentes	Bilirrubina en sangre elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción ²
	Frecuentes	Trastornos de las uñas ³ , grietas cutáneas

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Creatinina en sangre elevada
	Poco frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Peso disminuido

1 Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, úlceras bucales, ampollas en la mucosa oral e inflamación de la mucosa

2 Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción pruriginosa y erupción pustular.

3 Incluye trastornos de las uñas, paroniquia, onicoclasia y cambio del color de las uñas.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Diarrea

De los 1.660 pacientes tratados con Nerlynx en monoterapia que no recibieron profilaxis con loperamida, el 94,6 % experimentó al menos un episodio de diarrea. Se notificó diarrea de grado 3 en el 37,5 % de los pacientes tratados con Nerlynx. El 0,2 % de los pacientes experimentó diarrea de grado 4. La diarrea fue motivo de hospitalización en el 1,9 % de los pacientes tratados con Nerlynx.

En general, la diarrea apareció en el primer mes, de manera que el 83,6 % de los pacientes notificaron esta toxicidad en la primera semana, el 46,9 % en la segunda semana, el 40,2 % en la tercera semana y el 43,2 % en la cuarta semana (la mediana del tiempo hasta el primer episodio fue de 2 días).

La mediana de duración de un episodio único de diarrea de cualquier grado fue de 2 días. La mediana de la duración acumulada de la diarrea de cualquier grado fue de 59 días y la mediana de la duración acumulada de la diarrea de grado 3 fue de 5 días.

La diarrea también fue la reacción adversa más frecuente que motivó la suspensión del tratamiento; el 14,4 % de los pacientes tratados con Nerlynx sin profilaxis con loperamida suspendieron el tratamiento por diarrea. Se tuvo que reducir la dosis en el 24,7 % de los pacientes tratados con Nerlynx.

Erupción

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El 16,7 % de los pacientes tratados con Nerlynx en monoterapia presentaron erupción. La incidencia de exantema de grado 1 y de grado 2 fue del 13,3 % y del 2,9 %, respectivamente; el 0,4 % de los pacientes tratados con Nerlynx presentaron exantema de grado 3.

Trastornos de las uñas

El 7,8 % de los pacientes tratados con Nerlynx en monoterapia presentaron trastornos de la uñas. La incidencia de trastornos de grado 1 y de grado 2 fue del 6,2 % y del 1,4 %, respectivamente. El 0,2 % de los pacientes tratados con Nerlynx experimentaron trastornos de la uñas de grado 3.

Tanto la erupción como los trastornos de la uñas motivaron la suspensión del tratamiento en el 0,6 % de los pacientes tratados con Nerlynx.

Toxicidad hepática

En el estudio fundamental de fase III ExteNET (3004), se notificaron reacciones adversas hepáticas con mayor frecuencia en el grupo de Nerlynx comparado con el grupo del placebo (12,4 % frente al 6,6 %), y consistieron, principalmente, en elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) (8,5 % frente al 3,2 %), elevaciones de la aspartato aminotransferasa (AST) (7,4 % frente al 3,3 %) y elevaciones de la fosfatasa alcalina en sangre (2,1 % frente al 1,1 %). Se notificaron reacciones adversas de grado 3 en el 1,6 % de los pacientes tratados con Nerlynx y en el 0,5 % de los tratados con placebo, y reacciones adversas de grado 4 en el 0,2 % y el 0,1 %, respectivamente. Se notificaron elevaciones de la ALT de grado 3 en el 1,1 % de los pacientes tratados con Nerlynx y en el 0,2 % de los tratados con placebo, y ALT elevada de grado 4 en el 0,2 % y el 0,0 %, respectivamente. Se notificaron AST elevada de grado 3 en el 0,5 % de los pacientes tratados con Nerlynx y en el 0,3 % de los tratados con placebo, y elevaciones de la AST de grado 4 en el 0,2 % y el 0,0 %, respectivamente.

No se produjeron elevaciones de la bilirrubina en sangre que constituyesen reacciones adversas de grado 3 o 4.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio fundamental de fase III ExteNET (3004), la media de edad era de 52 años en el grupo de Nerlynx, 1.236 pacientes tenían menos de 65 años, 172 tenían 65 años o más y 25 tenían más de 75 años.

Se observó una mayor frecuencia de suspensiones del tratamiento por reacciones adversas en el grupo de edad de 65 años o más que en el de menos de 65 años; en el grupo de Nerlynx, los porcentajes respectivos fueron del 44,8 % y del 25,2 %.

La incidencia de reacciones adversas graves en el grupo de Nerlynx frente al grupo del placebo fue del 7,0 % frente al 5,7 % (< 65 años) y del 9,9 % frente al 8,1 % (≥ 65 años). Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia en el grupo de edad de 65 años o más fueron vómitos (2,3 %), diarrea (1,7 %), deshidratación (1,2 %) y fallo renal (1,2 %).

Las reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento y que motivaron la hospitalización en el grupo de Nerlynx frente al grupo del placebo fueron del 6,3 % frente al 4,9 % en el grupo de menos de 65 años y del 8,7 % frente al 8,1 % en el grupo de 65 años o más.

Efecto de la raza

En el estudio fundamental de fase III ExteNET (3004), la frecuencia de acontecimientos adversos aparecidos con el tratamiento (AAAT) en la clasificación de órganos del sistema (SOC, por sus siglas inglés) de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fue mayor en los pacientes tratados con Nerlynx de origen asiático que en los de raza blanca (56,4 % frente al 34,5 %), pero equiparable en los tratados con placebo (24,9 % frente al 22,8 %). Los datos de seguridad agrupados de 1.710 pacientes tratados con Nerlynx en monoterapia revelaron una mayor incidencia de toxicidad dermatológica en los pacientes asiáticos (57,1 %) que en los de raza blanca (34,6 %).

En el análisis de los datos de seguridad agrupados, la mayoría de los AAAT de la SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fueron de grado 1 (43,3 %) y 2 (12,3 %) en los pacientes asiáticos; en los pacientes de raza blanca, la incidencia de acontecimientos de grado 1 y 2 fue del 25,6 % y del 7,8 %, respectivamente. La frecuencia de acontecimientos de grado 3 fue similar entre los pacientes asiáticos y los de raza blanca (1,6 % frente al 1,0 %). No hubo diferencias en la frecuencia de AAG en la SOC de trastornos de la piel entre los subgrupos de raza asiática y blanca. Los AAAT más frecuentes en la SOC de trastornos de la piel que se produjeron con

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayor frecuencia en los pacientes asiáticos que en los de raza blanca fueron erupción (29,4 % frente al 13,5 %), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (9,9 % frente al 1,0 %) y dermatitis acneiforme (6,0 % frente al 1,0 %).

Interacciones:

Efectos de otras sustancias sobre neratinib

Inhibidores de la CYP3A4/gp-P

La administración conjunta de una dosis oral única de 240 mg de neratinib en presencia de ketoconazol (400 mg una vez al día durante 5 días), un inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P, aumentó la exposición sistémica al neratinib. La $C_{máx}$ de neratinib aumentó en 3,2 veces y el AUC aumentó en 4,8 veces cuando se administró junto con ketoconazol, comparado con la administración de neratinib solo.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4/gp-P (p. ej., atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, telitromicina y voriconazol). El pomelo o el jugo de pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de neratinib, por lo que debe evitarse su consumo.

Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos

La solubilidad del neratinib es dependiente de pH. Se debe evitar el tratamiento concomitante con sustancias que aumenten el pH gástrico, ya que podrían reducir la solubilidad y la absorción del neratinib. La administración de una dosis única de 240 mg de neratinib combinada con lansoprazol redujo el AUC hasta en un 70 %. No se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones (IBP) ni de antagonistas de los receptores H2. La administración de Nerlynx y la de los antiácidos se deben espaciar al menos 3 horas.

Inductores de la CYP3A4/gp-P

Tras la administración concomitante con dosis repetidas de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de la CYP3A4/gp-P, la exposición al neratinib disminuyó significativamente, alcanzando valores medios de $C_{máx}$ y AUC correspondientes al 24 % y 13 %, respectivamente, de los valores de referencia (neratinib administrado solo).

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe evitar el uso concomitante de neratinib con inductores potentes de la CYP3A4/gp-P (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparados de herbolario que contengan hipérico/*Hypericum perforatum*).

Efectos del neratinib sobre otras sustancias

Anticonceptivos hormonales

Actualmente se desconoce si Nerlynx disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Por consiguiente, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales sistémicos deberán añadir un método de barrera.

Inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama Neratinib puede inhibir de forma moderada la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), como parecen indicar los estudios in vitro. No se han realizado estudios clínicos con sustratos de la BCRP. Los pacientes tratados con inhibidores de la BCRP (p. ej., rosuvastatina y sulfasalazina) se deben controlar de forma cuidadosa.

Transportadores de la glucoproteína P

Se ha observado en estudios in vitro que el neratinib es un inhibidor de los sustratos de la glucoproteína P (gp-P). En sujetos sanos, la $C_{\text{máx}}$ de la digoxina se incrementó en un 54 % y el AUC en un 32 % cuando se administró conjuntamente con dosis orales múltiples de 240 mg de neratinib comparado con la exposición a la digoxina sola. Los valores de aclaramiento de digoxina fueron equivalentes tras la administración de digoxina sola y de digoxina más neratinib. Al parecer, el neratinib ejerció su efecto inhibidor principalmente en la actividad de la gp-P en el tubo digestivo como consecuencia de la inhibición presistémica. Esta interacción presistémica entre el neratinib y la digoxina podría ser clínicamente relevante para los sustratos de la gp-P con un margen terapéutico estrecho (p. ej., dabigatrán, digoxina y fexofenadina). Los pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos en cuyo metabolismo intervengan sustratos de la gp-P en el tubo digestivo se deben controlar de forma cuidadosa.

Vía de administración: oral

Dosificación y Grupo etario:

Profilaxis antidiarreica

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda la profilaxis antidiarreica durante los 2 primeros ciclos (56 días) de tratamiento y debe iniciarse con la primera dosis de Nerlynx. Indique a los pacientes que tomen Loperamida como se indica en la Tabla, titulando a 1-2 deposiciones por día.

Tiempo con Nerlynx	Dosis	Frecuencia
Semanas 1-2 (días 1 - 14)	4 mg	Tres veces al día
Semanas 3-8 (días 15 - 56)	4 mg	Dos veces al día
Semanas 9-52 (días 57 – 365)	4 mg	Según se necesite (sin exceder 16 mg por día)

Se pueden requerir agentes antidiarréicos adicionales para controlar la diarrea en pacientes con diarrea refractaria a la loperamida. También se pueden requerir interrupciones de dosis y reducciones de dosis de Nerlynx para controlar la diarrea.

Dosis y esquemas recomendados

El tratamiento con Nerlynx se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

La dosis recomendada de Nerlynx es de 240 mg (seis comprimidos de 40 mg) por vía oral una vez al día, de forma ininterrumpida durante un año. Nerlynx se debe tomar con alimentos, preferiblemente por la mañana. Los pacientes deben iniciar el tratamiento en el año siguiente a la finalización del tratamiento con trastuzumab.

Modificación de la dosis por reacciones adversas

Se recomienda modificar la dosis de Nerlynx en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede precisar la interrupción o la reducción de la dosis, según se indica en las tablas 2, 3, 4 y 5.

Suspender la administración de Nerlynx para pacientes que:

- No recuperan el grado 0 o 1 de la toxicidad relacionada con el tratamiento.
- Experimenten una toxicidad que den lugar a un retraso del tratamiento superior a 3 semanas.
- No toleren dosis de 120 mg al día.

Se pueden dar otras situaciones clínicas en las que se deba ajustar la dosis por indicación clínica

(p. ej., toxicidad intolerable, reacciones adversas de grado 2 persistentes, etc.).



Modificación de la dosis de Nerlynx por reacciones adversas

Nivel de la dosis	Dosis de Nerlynx
Dosis inicial recomendada	240 mg al día
Primera reducción de la dosis	200 mg al día
Segunda reducción de la dosis	160 mg al día
Tercera reducción de la dosis	120 mg al día

Modificaciones de dosis de Nerlynx y su manejo – Toxicidades generales¹

Gravedad de la toxicidad ²	Acción
Grado 3	Mantenga Nerlynx hasta que recupere el grado ≤ 1 o la línea base dentro de 3 semanas de parar el tratamiento. Luego, reinicie Nerlynx en el siguiente nivel de dosis más bajo.
Grado 4	Discontinúe Nerlynx de manera permanente.

1. Refiérase a las Tablas más abajo para el manejo de la diarrea y de la hepatotoxicidad.

2. Según CTCAE v4.0

Modificación de dosis en caso de diarrea

El tratamiento de la diarrea requiere el uso correcto de un medicamento antidiarreico, cambios en la alimentación y la modificación adecuada de la dosis de Nerlynx. En la tabla se presentan las directrices para ajustar la dosis de Nerlynx en caso de diarrea.

Modificaciones de la dosis para diarrea

Gravedad de la Diarrea ¹	Acción
-------------------------------------	--------



• Diarrea de grado 1 [aumento de < 4 deposiciones al día con respecto a la situación basal] • Diarrea de grado 2 [aumento de 4-6 deposiciones al día con respecto a la situación basal] durante < 5 días • Diarrea de grado 3 [aumento de ≥ 7 deposiciones al día con respecto a la situación basal; incontinencia; hospitalización indicada; limitación de las actividades cotidianas de cuidados	• Ajuste del tratamiento antidiarreico • Cambios en la dieta • Se debe mantener una ingesta de líquidos de ~ 2 l para evitar la deshidratación • Una vez que el acontecimiento mejore hasta un grado ≤ 1 o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Nerlynx.
• Cualquier grado con signos de complicación† • Diarrea de grado 2 de 5 días o más de duración‡ • Diarrea de grado 3 de 2 días a 3 semanas de duración‡	• Interrupción del tratamiento con Nerlynx • Cambios en dieta • Se debe mantener una ingesta de líquidos de ~ 2 L para evitar la deshidratación • Si la diarrea mejora a un grado 0-1 en una semana o menos, se reanudará el tratamiento con Nerlynx en la misma dosis. • Si la diarrea mejora a un grado 0-1 en más de una semana, se reanudará el tratamiento con Nerlynx en una dosis reducida (ver tabla 1). • Una vez que el acontecimiento mejore hasta un grado ≤ 1 o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Nerlynx. • Si la diarrea de grado 3 persiste más de 3 semanas, se suspenderá el tratamiento con Nerlynx de manera permanente.
• Diarrea de grado 4 [consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada]	• Suspensión de manera permanente del tratamiento con Nerlynx
• Reaparición de diarrea de grado 2 o superior con 120 mg al día	• Suspensión de manera permanente del tratamiento con Nerlynx

1. Según CTCAE v4.0
2. Los signos de complicación son deshidratación, fiebre, hipotensión, fallo renal o neutropenia de grado 3 o 4
3. A pesar de recibir un tratamiento médico óptimo

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis olvidadas

No se deben recuperar las dosis olvidadas y el tratamiento se debe reanudar con la siguiente dosis diaria programada.

Uso de inhibidores de la CYP3A4/gp-P

Si no se puede evitar el uso del inhibidor, se reducirá la dosis de Nerlynx a 40 mg (un comprimido de 40 mg) una vez al día si se trata de un inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P. Después de suspender la administración del inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P, se reanudará la dosis previa de Nerlynx 240 mg (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Nerlynx no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que reciben diálisis. No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de clase A o B de Child-Pugh (de leve a moderada). No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática de clase C de Child-Pugh.

Modificación de la dosis en caso de hepatotoxicidad

En la tabla se muestran las directrices para el ajuste de la dosis de Nerlynx en caso de toxicidad hepática.

Gravedad de la hepatotoxicidad ¹	Acción
• ALT de Grado 3 (>5-20x LSN) • Bilirrubina de Grado 3 (>3-10x LSN)	• Interrumpir Nerlynx hasta recuperar grado ≤ 1 • Evaluar causas alternativas • Reanudar Nerlynx con el nivel de dosis inmediatamente inferior si se logra la mejoría a un grado ≤ 1 en menos de 3 semanas. Si se repite la elevación de la ALT o la bilirrubina de grado 3 a pesar de haber reducido la dosis, suspender de manera permanente la administración de Nerlynx.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• ALT de grado 4 >20x LSN)• Bilirrubina de Grado 4 (>10x LSN) | <ul style="list-style-type: none">• Suspender de manera permanente la administración de Nerlynx• Evaluar causas alternativas |
|--|---|

LSN = límite superior normal; ALT = alanina aminotransferasa

1 Según CTCAE v4.0

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis. No se dispone de datos en pacientes mayores de 85 años.

Población pediátrica

El uso de Nerlynx en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama no es relevante.

Forma de administración

Nerlynx es para uso por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, preferiblemente con agua, sin triturarlos ni disolverlos, y se tomarán con alimentos, por la mañana.

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. 2018016273 emitido mediante Acta No. 16 de 2018, numeral 3.1.1.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191027709
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191027709

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no da respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 16 de 2018, numeral 3.1.1.1.,

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia puesto que los datos presentados no despejan las dudas en cuanto a la diferencia estrecha en el desenlace medido de eficacia y la seguridad, lo cual sigue dejando serias dudas con respecto al balance beneficio riesgo del producto en la indicación solicitada.

3.1.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.1.2.1. LIBTAYO 50mg/mL

Expediente : 20158475
Radicado : 20191025726
Fecha : 13/02/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial de 7mL contiene 50mg/mL de Cemiplimab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Libtayo es un anticuerpo bloqueante del receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo (CSCC) metastásico o en estadio localmente avanzado que no son candidatos para la cirugía curativa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado neumonitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



detectar signos y síntomas de neumonitis. Evalúe a los pacientes respecto a los cuales existan sospechas de neumonitis con estudios radiográficos y maneje con modificaciones al tratamiento y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día (grado 2) o de 2 a 4 mg/kg al día (grado 3 o mayor o grado 2 moderado recurrente) de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides. Suspenda Libtayo para una neumonitis moderada (grado 2). Reanude Libtayo si la neumonitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de reducir gradualmente la dosis de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente para neumonitis grave (grado 3), con riesgo de mortalidad (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

La neumonitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 13 (2,4 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con neumonitis de grado 5, y 4 (0,7 %) pacientes con neumonitis de grado 3. La neumonitis relacionada con el sistema inmunitario derivó en la interrupción permanente de Libtayo en 7 (1,3 %) de 534 pacientes. Entre los 13 pacientes con neumonitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,8 meses (intervalo: de 7 días a 7,4 meses) y la duración media de la neumonitis fue de 25 días (intervalo: de 5 días a 4,9 meses). Once pacientes (2,1 %) recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 7 días (intervalo: de 1 día a 4,7 meses). 9 (69,2 %) de los 13 pacientes se habían aliviado de la neumonitis al momento del corte de datos.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de diarrea o colitis y maneje con modificaciones al tratamiento, agentes antidiarreicos y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides en el caso de diarrea o colitis de grado 2 o superior. Suspenda Libtayo para diarrea o colitis moderada o grave (grado 2 o 3) hasta su alivio. Reanude Libtayo si la diarrea o la colitis mejora o se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Suspenda de manera permanente Libtayo en el caso de diarrea o colitis con riesgo de mortalidad (grado 4) o grave recurrente (grado 3).

La diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 5 (0,9 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 2 (0,4 %) con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario de grado 3. La diarrea o colitis relacionada con el sistema

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunitario condujo a la interrupción permanente de Libtayo en 1 (0,2 %) paciente. Entre los 5 pacientes con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue 3,8 meses (intervalo: de 15 días a 4,5 meses) y la duración media de la diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario fue de 23 días (intervalo: de 4 días a 3,0 meses). Tres pacientes (0,6 %) con diarrea o colitis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 28 días (intervalo: de 12 días a 2,0 meses). 3 (60 %) de los 5 pacientes se habían aliviado de la diarrea o la colitis relacionada con el sistema inmunitario al momento del corte de los datos.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado hepatitis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos los casos mortales, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar resultados anormales en pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo, y maneje con modificaciones al tratamiento y corticosteroides. Administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides para hepatitis de grado 2 (AST o ALT > 3 y $\leq 5 \times$ ULN o bilirrubina total $> 1,5$ y $\leq 3 \times$ ULN) o superior. Suspenda Libtayo para una hepatitis moderada (grado 2) hasta su alivio. Reanude Libtayo si la hepatitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si regresa a los valores iniciales de AST o ALT una vez finalizada la reducción gradual de la dosis de corticosteroides. Interrumpa de manera permanente para hepatitis relacionada con el sistema inmunitario grave (grado 3 con AST o ALT $> 5 \times$ ULN o bilirrubina total $> 3 \times$ ULN) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

La hepatitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 11 (2,1 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario de grado 5, 1 (0,2 %) paciente de grado 4, y 9 (1,7 %) pacientes de grado 3. La hepatitis relacionada con el sistema inmunitario derivó en la interrupción permanente de Libtayo en un 0,9 % (5/534) de los pacientes. Entre los 11 pacientes con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,0 mes (intervalo: de 7 días a 4,2 meses) y la duración media de la hepatitis fue de 15 días (intervalo: de 8 días a 2,7 meses). Diez (1,9 %) pacientes con hepatitis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una mediana de 10,5 días (intervalo: de 2 días a 1,9

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



meses). 8 (72,7 %) de los 11 pacientes se habían aliviado de la hepatitis al momento del corte de los datos.

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo.

Trastornos tiroideos (hipotiroidismo/hipertiroidismo)

Se han observado trastornos tiroideos relacionados con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo. Pueden aparecer trastornos tiroideos en cualquier momento durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea al inicio del tratamiento, de forma periódica durante el tratamiento, y según se indique con base en la evaluación clínica. Maneje a los pacientes con terapia de reemplazo hormonal (si está indicado), así como con modificaciones al tratamiento. Inicie la gestión médica para el control del hipertiroidismo. Suspenda Libtayo para trastornos tiroideos graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo cuando los trastornos tiroideos regresen al grado 0 a 1 o cuando de otro modo sean estables clínicamente.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo ocurrió en 32 (6,0 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario de grado 3. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con Libtayo debido al hipotiroidismo. Entre los 32 pacientes con hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,0 meses (intervalo: de 15 días a 13,7 meses) y la duración media fue de 5,2 meses (intervalo: de 1 día a 13,4 meses). El hipotiroidismo relacionado con el sistema inmunitario se resolvió en 3 (9,4 %) de los 32 pacientes.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo ocurrió en 8 (1,5 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con hipertiroidismo de grado 3. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con Libtayo debido al hipertiroidismo. Entre los 8 pacientes con hipertiroidismo, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,6 meses (intervalo: de 28 días a 5,7 meses) y la duración media fue de 1,4 meses (intervalo: de 8 días a 4,7 meses). El hipertiroidismo se resolvió en 3 (37,5 %) de los 8 pacientes.



Hipofisitis

Se ha observado hipofisitis relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis y maneje con modificaciones al tratamiento, con corticoesteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides, así como terapia de reemplazo hormonal, según esté indicado clínicamente. Suspenda Libtayo en casos moderados (grado 2), graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo si la hipofisitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si de otro modo es estable clínicamente.

La hipofisitis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 1 (0,2 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo. El evento se clasificó como hipofisitis de grado 3.

Insuficiencia suprarrenal

Se ha observado insuficiencia suprarrenal en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento y maneje con modificaciones al tratamiento, con corticoesteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides y terapia de reemplazo hormonal, según esté indicado clínicamente. Suspenda Libtayo en casos moderados (grado 2), graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Reanude Libtayo si la insuficiencia suprarrenal mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente, o si de otro modo es estable clínicamente.

La insuficiencia suprarrenal ocurrió en 2 (0,4 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluido 1 (0,2 %) paciente con insuficiencia suprarrenal de grado 3. La insuficiencia suprarrenal no condujo a la interrupción permanente de Libtayo en ningún paciente. Entre los 2 pacientes con insuficiencia suprarrenal, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 10,9 meses (intervalo: de 10,4 meses a 11,5 meses) y la duración media fue de 3,4 meses (intervalo: de 1,8 meses a 5,1 meses). Uno de los 2 pacientes se trató con corticosteroides sistémicos. El paciente recibió una dosis alta de corticosteroides durante 1 día.

Diabetes mellitus tipo 1

Se ha observado diabetes mellitus tipo 1 relacionada con el sistema inmunitario, incluida la cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar hiperglucemia, así como signos y síntomas de diabetes, y

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



maneje con antihiper glucémicos orales o insulina, así como con modificaciones al tratamiento. Suspenda Libtayo y administre antihiper glucémicos o insulina en pacientes con hiper glucemia grave o con riesgo de mortalidad (grado ≥ 3). Reanude Libtayo cuando se logre un control metabólico con el reemplazo con insulina o antihiper glucémicos.

Ocurrió una nueva aparición de diabetes mellitus tipo 1 en 4 (0,7 %) de 534 pacientes, incluidos 2 (0,4 %) pacientes con hiper glucemia de grado 4 y 2 (0,4 %) pacientes con hiper glucemia de grado 3. La diabetes mellitus tipo 1 derivó en la interrupción permanente de Libtayo en 1 paciente.

Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluida la erupción cutánea, eritema multiforme, penfigoide y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (algunos casos con resultados mortales). Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas sobre sospechas de reacciones cutáneas graves y excluya otras causas. Maneje a los pacientes con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides para reacciones adversas cutáneas de grado 2 que duren más de 1 semana, graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4). Suspenda Libtayo para reacciones adversas cutáneas de grado 2 que duren más de 1 semana o graves (grado 3). Reanude si la reacción adversa cutánea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Para los síntomas o signos de SJS o TEN, interrumpa Libtayo y remita al paciente a una atención especializada para su evaluación y tratamiento. Suspenda de manera permanente Libtayo para reacciones adversas cutáneas con riesgo de mortalidad (grado 4) o si se confirma el SJS o TEN.

Han ocurrido casos de SJS/TEN/estomatitis, incluso TEN mortales, después de 1 dosis de Libtayo en pacientes con exposición previa a idelalisib, que participaban en un ensayo clínico que evalúa Libtayo en casos de linfoma no hodgkiniano (LNH), y que recientemente se expusieron a antibióticos que contienen sulfas. Maneje a los pacientes inmediatamente con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides tal como se ha descrito anteriormente.

Ocurrieron reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario en 9 (1,7 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 6 (1,1 %) pacientes con

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grado 3. Las reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario no condujeron a la interrupción permanente de Libtayo en ningún paciente. Entre los 9 pacientes con reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,1 mes (intervalo: de 2 días a 3,7 meses) y la duración media fue de 2,3 meses (intervalo: de 29 días a 9,2 meses). Ocho pacientes (1,5 %) con reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una media de 13,5 días (intervalo: de 7 días a 2,5 meses). 6 (66,7 %) de 9 pacientes se habían aliviado al momento del corte de los datos.

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

La nefritis relacionada con el sistema inmunitario, que se define por necesitar el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, se ha observado en pacientes que reciben Libtayo. Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la función renal. Maneje a los pacientes con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides. Suspenda Libtayo para el grado 2. Reanude Libtayo si la nefritis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente para nefritis grave (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

La nefritis relacionada con el sistema inmunitario ocurrió en 3 (0,6 %) de 534 pacientes que reciben Libtayo, incluidos 2 (0,4 %) pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario de grado 3. La nefritis relacionada con el sistema inmunitario condujo a la interrupción permanente de Libtayo en 1 (0,2 %) paciente. Entre los 3 pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario, la mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1,8 meses (intervalo: de 29 días a 4,1 meses) y la duración media de nefritis fue de 18 días (intervalo: de 9 días a 29 días). Dos (0,4 %) pacientes con nefritis relacionada con el sistema inmunitario recibieron dosis altas de corticosteroides durante una media de 1,5 meses (intervalo: de 16 días a 2,6 meses). Los 3 pacientes se habían aliviado de nefritis al momento del corte de los datos.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mortales y graves con Libtayo. Estas reacciones relacionadas con el sistema inmunitario pueden incluir cualquier sistema de órganos. La mayoría de las reacciones



relacionadas con el sistema inmunitario inicialmente se manifiesta durante el tratamiento con Libtayo; sin embargo, las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario pueden ocurrir después de la interrupción de Libtayo.

En relación con sospechas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, evalúe para confirmar una reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario y para eliminar otras causas. Administre con modificaciones al tratamiento, con terapia de reemplazo hormonal (si está indicado clínicamente) y con corticosteroides. Dependiendo de la gravedad de la reacción adversa, suspenda o interrumpa permanentemente Libtayo, administre corticosteroides a una dosis inicial de 1 a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, y, si corresponde, inicie la terapia de reemplazo hormonal. Cuando mejore a grado 1 o menos, comience a disminuir gradualmente los corticosteroides. Reanude el tratamiento con Libtayo si otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mejoran y se mantienen de grado 0 a 1 después de la reducción gradual de corticosteroides a menos de 10 mg al día de prednisona o equivalente. Interrumpa de manera permanente Libtayo para reacciones adversas con riesgo de mortalidad (sin incluir endocrinopatías), o reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario graves recurrentes (grado 3), o reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario persistentes de grado 2 o 3 que duren 12 semanas o más (sin incluir endocrinopatías), o de no ser posible la reducción de la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día durante 12 semanas.

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario clínicamente significativas se produjeron con una incidencia de menos del 1 % de los 534 pacientes tratados con Libtayo: 2 (0,4 %) meningitis (1 de grado 4 y 1 de grado 3), 1 (0,2 %) encefalomiелitis paraneoplásica (grado 5), 1 (0,2 %) artritis (grado 3), 1 (0,2 %) síndrome de Guillain-Barré (grado 3), 1 (0,2 %) encefalitis (grado 3), 1 (0,2 %) polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (grado 2), 1 (0,2 %) inflamación del sistema nervioso central (grado 2), 1 (0,2 %) miocarditis autoinmunitaria (grado 3), 1 (0,2 %) púrpura trombocitopénica inmunitaria (grado 2), 2 (0,4 %) mialgia (grado 3), 1 (0,2%) síndrome de Sjögren (grado 2), 1 (0,2 %) vasculitis (grado 2) y 1 (0,2 %) miastenia gravis (grado 2). Un evento adicional de miastenia gravis de grado 4 ocurrió en un paciente con exposición previa a idelalisib que participaba en un ensayo clínico que evalúa Libtayo en casos de linfoma no hodgkiniano (LNH). El paciente también experimentó miositis.

Reacciones relacionadas con la infusión

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Libtayo puede provocar reacciones relacionadas con la infusión graves o con riesgo de mortalidad. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión y maneje con modificaciones al tratamiento y con corticosteroides. Interrumpa o disminuya la velocidad de la infusión para reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión. Detenga la infusión e interrumpa de forma permanente Libtayo para reacciones relacionadas con la infusión graves (grado 3) o con riesgo de mortalidad (grado 4).

Ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión graves (grado 3) en 1 (0,2 %) de 534 pacientes tratados con Libtayo. El paciente interrumpió el tratamiento y se recuperó de las reacciones relacionadas con la infusión.

Reacciones adversas:

Los datos descritos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES muestran la exposición a Libtayo en 534 pacientes en estudios clínicos no controlados. Esto incluyó a 98 pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo (*cutaneous squamous cell carcinoma*, CSCC) (ganglionar o a distancia) metastásico (CSCC metastásico), 65 pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo localmente avanzado (CSCC localmente avanzado) y 371 pacientes con otras neoplasias malignas sólidas avanzadas. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Libtayo en los 163 pacientes con CSCC avanzado (CSCC metastásico y CSCC localmente avanzado) en el estudio 1423 y en el estudio 1540. Los pacientes en ambos estudios recibieron Libtayo como infusión intravenosa durante 30 minutos, hasta la progresión inequívoca de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la finalización del tratamiento programado. El estudio 1423 fue un estudio abierto, multicéntrico en 397 pacientes con una variedad de tumores sólidos avanzados. Se incluyeron 16 pacientes con CSCC metastásico y 10 pacientes con CSCC localmente avanzado. El estudio 1540 fue un estudio abierto, multicéntrico en el que había inscritos 137 pacientes con CSCC metastásico o CSCC localmente avanzado al momento del corte de los datos. En los pacientes con CSCC avanzado, la duración media de exposición a Libtayo fue de 20 semanas (intervalo: de 3 días a 71 semanas).

Las características de la población del estudio fueron las siguientes: mediana de edad de 71,0 años (intervalo: de 38 a 96), 84,7 % de sexo masculino, 96,3 % de raza blanca, puntaje de desempeño según el ECOG de 0 (44,2 %) o 1 (55,8 %) y el 42,9 % de los pacientes se había sometido al menos a 1 terapia contra el cáncer y 73,0 % había recibido radioterapia anteriormente.

Libtayo se suspendió de forma permanente debido a reacciones adversas en 8 (4,9 %) pacientes; la única reacción adversa que resultó en la interrupción permanente del tratamiento en más de 1 paciente fue la neumonitis. Hubo reacciones



adversas graves en 13 (8 %) pacientes. La única reacción adversa grave que se produjo en más de 1 paciente fue la neumonitis. No hubo reacciones adversas de grado 4. Las reacciones adversas de grado 3 reportadas en más de 1 paciente fueron hepatitis, erupción cutánea, aumento de aspartato aminotransferasa y neumonitis. En la Tabla 2 se resume la incidencia de las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que reciben Libtayo.

Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes con CSCC avanzado que recibieron Libtayo

Reacciones adversas SOC/ TP	Libtayo N=163	
	Todos los Grados N (%)	Grado 3 - 4 N (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ^a	32 (19,6)	2 (1,2)
Prurito ^b	17 (10,4)	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ^c	20 (12,3)	1 (0,6)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga ^d	34 (20,9)	1 (0,6)
Trastornos en el sistema musculo-esquelético y tejido conjuntivo		
Mialgia	4 (2,5)	1 (0,6)
Artritis	2 (1,2)	1 (0,6)
Pruebas complementarias		
Aumento de la alanina aminotransferasa	8 (4,9)	1 (0,6)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	6 (3,7)	2 (1,2)
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	3 (1,8)	0
Aumento de creatinina en sangre	3 (1,8)	0
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	12 (7,4)	0
Hipertiroidismo	3 (1,8)	0
Insuficiencia suprarrenal	1 (0,6)	1 (0,6)
Hipofisitis	1 (0,6)	1 (0,6)
Trastornos del sistema nervioso		
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	1 (0,6)	0

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Meningitis	1 (0,6)	1 (0,6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Neumonitis	6 (3,7)	2 (1,2)
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacción relacionada con la infusión	7 (4,3)	0
Síndrome de Sjögren	1 (0,6)	0
Trastornos hepatobiliares		
Hepatitis	3 (1,8)	3 (1,8)
Trastornos renales y urinarios		
Nefritis	1 (0,6)	0
Trastornos cardíacos		
Miocarditis autoinmunitaria	1 (0,6)	1 (0,6)

^aErupción es un término compuesto que incluye erupción cutánea maculopapular, erupción cutánea, dermatitis, erupción generalizada, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, eritema, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica y reacción en la piel.

^bPrurito es un término compuesto que incluye prurito y prurito alérgico.

^cDiarrea es un término compuesto que incluye colitis y diarrea.

^dFatiga es un término compuesto que incluye fatiga y astenia.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con Libtayo. Aproximadamente el 1,3 % de los 398 pacientes desarrolló anticuerpos a cemiplimab surgidos durante el tratamiento. Los títulos de anticuerpos fueron de bajo a moderado y ninguno desarrolló anticuerpos neutralizantes. Ninguno de los pacientes con CSCC desarrolló anticuerpos que surgieran del tratamiento.

Aproximadamente el 0,3 % de los 398 pacientes tuvo respuestas persistentes a los anticuerpos, que se definen por tener al menos 2 muestras consecutivas positivas después del inicio con al menos 16 semanas de separación.

En los pocos pacientes que desarrollaron anticuerpos contra cemiplimab, no hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado. La presencia de ADA no se asoció con eventos adversos significativos o EArSi (eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario).

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica de naturaleza farmacocinética con cemiplimab.

Vía de administración: Intravenosa

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

General

La dosis recomendada de Libtayo es de 350 mg (cada 3 semanas) administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión sintomática de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

El tratamiento podrá continuarse mediante la progresión inicial medible de la enfermedad hasta la progresión sintomática de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

No se recomienda ninguna reducción de la dosis. Podría ser necesario el retraso de la administración de la dosis o su interrupción en función de la tolerabilidad y seguridad individuales. Las modificaciones recomendadas para manejar las reacciones adversas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones al tratamiento recomendadas en relación con las reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
Neumonitis	Grado 2	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día y hasta 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la neumonitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4 o Grado 2 recurrente	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 2 mg/kg al día a 4 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Colitis	Grado 2 o 3	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la colitis o la diarrea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
	Grado 4 o Grado 3 recurrente	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Hepatitis	Grado 2 con AST o ALT > 3 y ≤ 5 × ULN o bilirrubina total > 1,5 y ≤ 3 × ULN	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la hepatitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente o si regresa a los valores iniciales de AST o ALT una vez concluida la reducción gradual de corticosteroides	
	Grado ≥ 3 con AST o ALT > 5 × ULN o bilirrubina total > 3 × ULN	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Hipotiroidismo	Grado 3 o 4	Suspenda Libtayo	Inicie el reemplazo de la hormona tiroidea según se indique clínicamente
		Reanude Libtayo cuando el hipotiroidismo regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente	
Hipertiroidismo	Grado 3 o 4	Suspenda Libtayo	Inicie el tratamiento sintomático
		Reanude Libtayo cuando el hipertiroidismo regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente	
Hipofisitis	Grado 2 a 4	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis y el reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado
		Reanude Libtayo si la hipofisitis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente, o de otro modo es clínicamente estable	

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
Insuficiencia suprarrenal	Grado 2 a 4	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la insuficiencia suprarrenal mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente, o de otro modo es estable clínicamente	
Diabetes mellitus tipo 1	Grado 3 o 4 (hiperglucemia)	Suspenda Libtayo	Iniciar el tratamiento con antihiper glucémicos según esté indicado clínicamente
		Reanude Libtayo cuando la diabetes mellitus regrese al grado 0 a 1 o de otro modo sea estable clínicamente	
Reacciones adversas cutáneas	Grado 2 con una duración de más de 1 semana, grado 3 o sospecha del síndrome de Stevens-Johnson (<i>Stevens-Johnson syndrome, SJS</i>) o necrólisis epidérmica tóxica (<i>toxic epidermal necrolysis, TEN</i>)	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
	Reanude Libtayo si la reacción cutánea mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente		
	Grado 4 o SJS o TEN confirmado	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Reacciones cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario u otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes con tratamiento previo de idelalisib	Grado 2	Suspenda Libtayo	Inicie inmediatamente el tratamiento sintomático, que incluye la dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la reacción cutánea u otra reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
	Grado 3 o 4 (sin incluir endocrinopatías) o grado 2 recurrente	Interrumpa de forma permanente	Inicie inmediatamente el tratamiento sintomático, que incluye la dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Nefritis	Grado 2	Suspenda Libtayo	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
		Reanude Libtayo si la nefritis mejora y se mantiene de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	Grado 3 o 4	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (incluidas, entre otros, meningitis, encefalomyelitis paraneoplásica, artritis, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, inflamación del sistema nervioso central, miocarditis autoinmunitaria, y púrpura trombocitopénica inmunitaria, mialgia, síndrome de Sjögren, vasculitis, miastenia gravis) ^b	Signos o síntomas clínicos moderados o graves de una reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario que no se describe arriba	Suspenda Libtayo	Inicie tratamiento sintomático
		Reanude Libtayo si otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario mejoran y se mantienen de grado 0 a 1 después de una reducción gradual de corticosteroides a ≤ 10 mg al día de prednisona o equivalente	
	– Reacción adversa con riesgo de mortalidad (sin incluir endocrinopatías) – Reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario grave y recurrente de grado 3 – Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario persistentes de grado 2 o 3 con una duración de 12 semanas o más (sin incluir	Interrumpa de forma permanente	Dosis inicial de 1 mg/kg al día a 2 mg/kg al día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Severidad ^a	Modificación de la dosis	Intervención adicional
	endocrinopatías) – Imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día durante 12 semanas		
Reacción relacionada con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpa o reduzca la velocidad de la infusión	Inicie tratamiento sintomático
	Grado 3 o 4	Interrumpa de forma permanente	

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior de lo normal.

^a La toxicidad se clasifica según los Criterios comunes para la terminología de eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute). Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

^b Valores observados con Libtayo o con otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Libtayo para pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de Libtayo para pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado Libtayo en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Niños y adolescentes

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de Libtayo en niños de 0 a 18 años.

Geriatría

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores (≥ 75 años).

Terapia concomitante

No aplica.

Administración

- Se debe administrar Libtayo mediante infusión intravenosa durante 30 minutos a través de una línea intravenosa que contiene un filtro estéril, en línea o complementario (tamaño de poro de 0,2 micrones a 5 micrones).

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se deben coadministrar otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.

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
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191025726
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191025726

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 estudios clínicos fase III a más largo plazo, con mayor casuística y control adecuado, ya que lo allegado corresponde a estudios clínicos Fase I/II con poco tiempo de seguimiento, con baja casuística y sin control.

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

Revisada la versión 2,0 del plan de gestión del riesgo (PGR) del producto Libtayo, se solicita fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que pueden incluir un programa de seguimiento a pacientes y en el cual se contemple la monitorización de los riesgos descritos con el fin de proteger y promover la salud de la población a ser tratada.

3.1.2.2. IMFINZI® 50mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION

Expediente : 20143749
Radicado : 20181075401 / 20181187711 / 20191026733
Fecha : 14/02/2019
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada mL contiene 500mg de Durvalumab

Cada mL contiene 120mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq 1\%$ en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones inmunomediadas: Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, colitis o diarrea, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis, erupciones o dermatitis, reacciones relacionadas con la infusión y otras reacciones adversas inmunomediadas (miocarditis, miositis, polimiositis). Los pacientes que presenten estas reacciones así como otras tales como hepatitis, endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo (incluyendo tiroiditis)), hipopituitarismo y nefritis inmunomediada deben tratarse conforme a la posología recomendada.

Descontinúe Imfinzi permanentemente en caso de neumonitis, elevación de transaminasas o bilirrubina total, colitis, nefritis, erupción cutánea o reacciones relacionadas con la infusión que sean severas o amenacen la vida.

Antes y durante el tratamiento con Imfinzi, controle a los pacientes en busca de pruebas hepáticas, de función tiroidea y renal anormales,

Embarazo y lactancia: Imfinzi puede causar daño fetal y reacciones adversas en lactantes. Las mujeres deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Las mujeres lactantes no deben amamantar durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de la última dosis.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Reacciones adversas: Efectos no deseados Resumen general de reacciones adversas al medicamento

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Imfinzi® como agente único en 1889 pacientes en la base de datos de seguridad combinada, la cual incluye el Estudio PACIFIC (un estudio aleatorizado, placebo-controlado, que enroló pacientes con NSCLC localmente avanzado, incluyendo 475 en el brazo de tratamiento con Imfinzi®), el Estudio 1108, y un estudio adicional abierto, de brazo único, que enroló 444 pacientes con cáncer pulmonar metastásico. En todos los estudios, se administró Imfinzi® a una dosis de 10 mg/kg vía intravenosa cada 2 semanas.

En el conjunto de datos de seguridad combinados de monoterapia con durvalumab 10 mg/kg (n = 1.889), las reacciones adversas más frecuente fueron tos (26.5%), diarrea (17.4%) y erupción cutánea (rash) (17%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 2 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad combinados. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); no conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con Imfinzi® a una dosis de 10 mg/kg

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos/productiva	Muy frecuente	500 (26.5%)	Poco frecuente	9 (0.5%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	88 (4.7%)	Poco frecuente	14 (0.7%)
	Disfonía	Frecuente	62 (3.3%)	Poco frecuente	2 (0.1%)

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	7 (0.4%)		0
Trastornos hepatobiliares	Aspartato aminotransferasa aumentada ^a o alanino aminotransferasa aumentada ^b	Frecuente	185 (9.8%)	Frecuente	60 (3.2%)
	Hepatitis ^{a,c}	Infrecuente	14 (0.7%)	Poco frecuente	6 (0.3%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	329 (17.4%)	Poco frecuente	14 (0.7%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	300 (15.9%)	Poco frecuente	46 (2.4%)
	Colitis ^e	Frecuente	21 (1.1%)	Poco frecuente	7 (0.4%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^f	Frecuente	179 (9.5%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Hipertiroidismo ^g	Frecuente	115 (6.1%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Insuficiencia adrenal	Infrecuente	13 (0.7%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Hipofisitis/ Hipopituitarismo	Raro	1 (< 0.1%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Diabetes insípida	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sérica aumentada	Frecuente	75 (4.0%)	Poco frecuente	3 (0.2%)
	Disuria	Frecuente	31 (1.6%)		0
	Nefritis ^h	Poco frecuente	6 (0.3%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash ⁱ	Muy frecuente	322 (17.0%)	Poco frecuente	11 (0.6%)
	Prurito ^j	Muy frecuente	225 (11.9%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Dermatitis	Infrecuentes	15 (0.8%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Sudores nocturnos	Frecuentes	37 (2.0%)	Raros	1 (< 0.1%)

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos	Miocarditis	Rara	1 ($< 0.1\%$)	Rara	1 ($< 0.1\%$)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	288 (15.2%)	Poco frecuente	8 (0.4%)
	Edema periférico	Frecuente	198 (10.5%)	Poco frecuente	4 (0.2%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^k	Muy frecuentes	288 (15.2%)	Poco frecuentes	5 (0.3%)
	Neumonía ^{a,l}	Frecuente	174 (9.2%)	Frecuente	68 (3.6%)
	Candidiasis oral	Frecuente	49 (2.6%)		0
	Infecciones dentales y de tejido blando oral ^m	Frecuente	36 (1.9%)		0
	Influenza	Frecuente	26 (1.4%)		0
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	140 (7.4%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Miositis	Poco frecuente	3 (0.2%)	Rara	1 ($< 0.1\%$)
	Polimiositis ⁱ	No reportada ⁿ		No reportada ⁿ	
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^o	Frecuente	27 (1.4%)	Poco frecuente	5 (0.3%)

^a Incluyendo desenlace fatal.

^b Incluye alanino aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.

^c Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, and hepatotoxicidad.

^d Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.

^e Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.

^f Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.

^g Incluye hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, tiroiditis, tiroiditis subaguda y enfermedad de Basedow.

^h Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.

ⁱ Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.

^j Incluye prurito generalizado y prurito.

^k Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso periamigdalino, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^l Incluye infección pulmonar, neumocistosis, neumonía jirovecii, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía por hemophilus, neumonía por klebsiella, neumonía necrotizante, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.

^m Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.

ⁿ Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI en un estudio clínico patrocinado, actualmente en curso, por fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.

^o Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

La Tabla 3 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados.

Tabla 3. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

Alteraciones de laboratorio	n	De cualquier grado	Grado 3 o 4
Alanino aminotransferasa aumentada	1814	510 (28.1%)	53 (2.9%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	1808	574 (28.6%)	74 (4.1%)
Creatinina aumentada	1811	285 (15.7%)	6 (0.3%)
TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial	1889	362 (19.2%)	NA
TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial	1889	358 (19.0%)	NA

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neumonitis inmunomediada

En el estudio PACIFIC, en pacientes con CPCNP irreseccable localmente avanzado (n = 475 en el grupo con Imfinzi® y n = 234 en el grupo con placebo) que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del estudio, se reportó neumonitis inmune mediada en 51 (10.7%) pacientes en el grupo tratado con Imfinzi® y en 16 (6.8%) pacientes en el grupo con placebo, incluyendo Grado 3 en 8 (1.7%) pacientes en Imfinzi® frente a 6 (2.6%) pacientes con placebo y Grado 5 en 4 (0.8%) pacientes con Imfinzi® frente a 3 (1.3%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con Imfinzi® fue de 53 días (rango: 1-341 días) frente a 55.5 días (rango: 0-231 días) en el grupo con placebo. En el grupo tratado con Imfinzi®, 44 de los 51 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, incluidos 28 pacientes que recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 2

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes también recibieron infliximab. En el grupo con placebo, 11 de los 16 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, incluidos 9 pacientes que recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). La resolución se produjo en 27 pacientes en el grupo tratado con Imfinzi® frente a 6 en el grupo placebo.

En la base de datos de seguridad combinada con Imfinzi® en monoterapia (n = 1889 múltiples tipos de tumores), se presentó neumonitis inmunomediada en 79 (4.2%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 12 (0.6%) pacientes, Grado 4 en 1 (< 0.1%) paciente, y Grado 5 en 5 (0.3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 53 días (rango: 1-341 días). Cuarenta y cinco de los 79 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 2 pacientes también recibieron infliximab. Imfinzi® se interrumpió en 26 pacientes. La resolución se produjo en 42 pacientes. Se desarrolló neumonitis inmunomediada con mayor frecuencia en pacientes del estudio PACIFIC que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del estudio (10.7%) que en los otros pacientes en la base de datos de seguridad combinada (2.0%).

Hepatitis inmunomediada

En el estudio PACIFIC, se produjo hepatitis inmunomediada en 3 (0.6%) pacientes. No hubo casos Grado 3 o mayor.

En la base de datos de seguridad combinada con Imfinzi® en monoterapia, se desarrolló hepatitis inmunomediada en 19 (1.0%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 11 (0.6%) pacientes y Grado 5 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 70.0 días (rango: 15-312 días). Trece de los 19 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. Imfinzi® se interrumpió en 4 pacientes. La resolución se produjo en 12 pacientes.

Colitis inmunomediada

En el estudio PACIFIC, se reportó colitis o diarrea inmunomediada en 5 (1.1%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 2 (0.4%) pacientes. En la base de datos de seguridad combinada con Imfinzi® en monoterapia, se presentó colitis o diarrea

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunomediada en 31 (1.6%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 6 (0.3%) pacientes y Grado 4 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 74 días (rango: 1-365 días). Dieciséis de los 31 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab. Imfinzi® se interrumpió en 8 pacientes. La resolución se produjo en 23 pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo

En el estudio PACIFIC, se desarrolló hipotiroidismo inmunomediado en 44 (9.3%) pacientes en el grupo tratado con Imfinzi® y 3 (1.3%) pacientes en el grupo con placebo, incluyendo Grado 3 en 1 (0.2%) paciente en Imfinzi® frente 0 pacientes en placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas en el grupo tratado con Imfinzi® fue de 106.5 días (rango: 13-377 días) frente a 98 días (rango: 0-99 días) en el grupo con placebo. En el grupo tratado con Imfinzi®, 41 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal. En el grupo con placebo, los 3 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal.

En la base de datos de seguridad combinada con Imfinzi® en monoterapia, se reportó hipotiroidismo inmunomediado en 137 (7.3%) pacientes, incluido un caso Grado 3 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 85 días (rango: 9-378 días). De los 137 pacientes, 134 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal, 2 pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para tratar el hipotiroidismo y terapia de reemplazo hormonal, posteriormente. Ningún paciente interrumpió Imfinzi® debido a hipotiroidismo.

Hipertiroidismo

En el estudio PACIFIC, se produjo hipertiroidismo inmunomediado en 13 (2.7%) pacientes. No hubo casos Grado 3-4.

En la base de datos de seguridad combinada con Imfinzi® en monoterapia, se presentó hipertiroidismo inmunomediado en 34 (1.8%) pacientes; no hubo casos Grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 41 días (rango: 14-195

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



días). Veintiséis de los 34 pacientes recibieron terapia médica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo o betabloqueador), 12 pacientes recibieron tiroxina cuando el hipertiroidismo pasó a hipotiroidismo, 12 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 3 de los 12 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente interrumpió Imfinzi® debido a hipertiroidismo. La resolución se produjo en 23 pacientes. Ocho pacientes experimentaron hipotiroidismo después de hipertiroidismo.

Insuficiencia suprarrenal

En el estudio PACIFIC, se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 1 (0.2%) paciente. No hubo casos Grado 3-4.

En la base de datos de seguridad combinada con Imfinzi® en monoterapia, se reportó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 7 (0.4%) pacientes, incluido un caso Grado 3 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 141 días (rango: 70-265 días). Los 7 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 2 de los 7 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente interrumpió Imfinzi® debido a insuficiencia suprarrenal. La resolución se produjo en 1 paciente.

Diabetes mellitus tipo 1

En el estudio PACIFIC, se desarrolló diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada en 1 (0.2%) paciente (Grado 3). Imfinzi® se interrumpió debido a diabetes mellitus tipo 1. El tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 42 días. Este paciente recibió insulina.

Hipofisitis/Hipopituitarismo

En la base de datos de seguridad combinada con Imfinzi® en monoterapia, se reportó hipopituitarismo inmunomediado en 1 (< 0.1%) paciente (Grado 3). Este paciente recibió tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y no interrumpió el tratamiento con Imfinzi®.

Nefritis inmunomediada

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio PACIFIC, se produjo nefritis inmunomediada en 1 (0.2%) paciente. No hubo casos Grado 3-4.

En la base de datos de seguridad combinada con Imfinzi® en monoterapia, se desarrolló nefritis inmunomediada en 3 (0.2%) pacientes, incluido un caso Grado 3 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 95 días (rango: 28-239 días). Dos (0.1%) pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Imfinzi® se interrumpió en los 3 pacientes. La resolución se produjo en 2 pacientes.

Erupción inmunomediada

En el estudio PACIFIC, se reportó erupción o dermatitis inmunomediada en 9 (1.9%) pacientes en el grupo tratado con Imfinzi® y en 1 (0.4%) paciente en el grupo con placebo, incluyendo casos Grado 3 en 2 (0.4%) pacientes con Imfinzi® frente a 0 pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas en el grupo tratado con Imfinzi® fue de 36 días (rango: 5-110 días) frente a 110 días en el paciente tratado con placebo. En el grupo tratado con Imfinzi®, los 9 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, incluyendo 5 pacientes que recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

En el grupo con placebo, el paciente recibió corticosteroides sistémicos. En la base de datos de seguridad combinada con Imfinzi® en monoterapia, se presentó erupción o dermatitis inmunomediada en 30 (1.6%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 7 (0.4%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 74 días (rango: 1-365 días). Once de los 30 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Imfinzi® se interrumpió en 2 pacientes. La resolución se produjo en 18 pacientes.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se desarrollaron reacciones relacionadas con la infusión en 9 (1.9%) pacientes en el estudio PACIFIC. En la base de datos de seguridad combinada con Imfinzi® en monoterapia, se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en 35 (1.9%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 5 (0.3%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de reacciones adversas al medicamento correspondientes al estudio pivotal PACIFIC

Estudio PACIFIC - CPCNP localmente avanzado

La Tabla 8 enumera la incidencia de reacciones adversas reportadas en los pacientes del estudio PACIFIC estimada con base en la frecuencia de ese tipo de evento adverso, independientemente de la causalidad evaluada por el investigador. Para las reacciones adversas que no se observaron en el estudio PACIFIC, la frecuencia estimada se basa en la frecuencia de eventos adversos (independientemente de la causalidad) del grupo de monoterapia.

Tabla 8. Reacciones adversas al medicamento en pacientes con CPCNP localmente avanzado tratados con 10 mg/kg de IMFINZI cada 2 semanas

Clasificación por órganos y sistemas	Término	Imfinzi® (N = 475)			Placebo (N = 234)		
		Cualquier grado		Grado 3-4	Cualquier grado		Grado 3-4
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Neumonitis ^a	Muy frecuente	60 (12.6%)	8 (1.7%)	Frecuente	18 (7.7%)	4 (1.7%)
	Tos/tos productiva ^b	Muy frecuente	191 (40.2%)	3 (0.6%)	Muy frecuente	71 (30.3%)	1 (0.4%)
	Disfonía	Frecuente	18 (3.8%)	0	Poco frecuente	2 (0.9%)	0
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	3 (0.6%)	0	Frecuente	3 (1.3%)	1 (0.4%)
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la aspartato o alanina aminotransferasa ^c	Frecuente	29 (6.1%)	9 (1.9%)	Frecuente	4 (1.7%)	0
	Hepatitis ^{a, d}	Poco frecuente	3 (0.6%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	87 (18.3%)	3 (0.6%)	Muy frecuente	44 (18.8%)	3 (1.3%)
	Dolor abdominal ^e	Muy	48	2	Frecuente	14	1

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Término	Imfinzi® (N = 475)			Placebo (N = 234)		
		Cualquier grado		Grado 3-4	Cualquier grado		Grado 3-4
		frecuente	(10.1%)	(0.4%)	e	(6.0%)	(0.4%)
	Colitis ^f	Frecuente	5 (1.1%)	1 (0.2%)	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^g	Muy frecuente	55 (11.6%)	1 (0.2%)	Frecuente	4 (1.7%)	0
	Hipertiroidismo ^h	Frecuente	39 (8.2%)	0	Frecuente	5 (2.1%)	0
	Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	1 (0.2%)	0		0	0
	Diabetes mellitus tipo 1	Poco frecuente	1 (0.2%)	1 (0.2%)		0	0
	Hipofisitis/Hipopituitarismo	No reportado ⁱ			No reportado		
	Diabetes insípida	No reportado ⁱ			No reportado		
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	22 (4.6%)	1 (0.2%)	Frecuente	6 (2.6%)	0
	Disuria	Frecuente	11 (2.3%)	0		0	0
	Nefritis ^j	Poco frecuente	2 (0.4%)	0		0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^k	Muy frecuente	103 (21.7%)	3 (0.6%)	Muy frecuente	28 (12.0%)	0
	Prurito ^l	Muy frecuente	59 (12.4%)	0	Frecuente	13 (5.6%)	0
	Dermatitis	Frecuente	7 (1.5%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
	Sudoración nocturna	Frecuente	11 (2.3%)	0		0	0

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Término	Imfinzi® (N = 475)			Placebo (N = 234)		
		Cualquier grado		Grado 3-4	Cualquier grado		Grado 3-4
Trastornos cardíacos	Miocarditis	No reportado ⁱ			Poco frecuente	1 (0.4%) ^m	1 (0.4%) ^m
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración	Pirexia	Muy frecuente	70 (14.7%)	1 (0.2%)	Frecuente	21 (9.0%)	0
	Edema periférico	Frecuente	37 (7.8%)	0	Frecuente	9 (3.8%)	0
Infecciones e infestaciones	Neumonía ^{a, n}	Muy frecuente	81 (17.1%)	31 (6.5%)	Muy frecuente	27 (11.5%)	13 (5.6%)
	Infecciones del tracto respiratorio superior ^o	Muy frecuente	124 (26.1%)	2 (0.4%)	Muy frecuente	45 (19.2%)	0
	Infecciones dentales y de los tejidos blandos orales ^p	Frecuente	17 (3.6%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
	Candidiasis oral	Frecuente	15 (3.2%)	0	Poco frecuente	2 (0.9%)	0
	Influenza	Frecuente	12 (2.5%)	0	Poco frecuente	2 (0.9%)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	38 (8.0%)	1 (0.2%)	Frecuente	10 (4.3%)	0
	Miositis	Poco frecuente	2 (0.4%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
	Polimiositis	No reportado ⁱ			No reportado		
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^q	Frecuente	9 (1.9%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0

^a En el estudio PACIFIC se reportaron casos de neumonitis y neumonías mortales a tasas similares en el grupo tratado con

IMFINZI y el grupo con placebo; en otros ensayos clínicos se reportó hepatitis mortal

^b Incluye tos y tos productiva.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ^c Incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas y aumento de las transaminasas.
- ^d Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda y hepatotoxicidad.
- ^e Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor en flancos.
- ^f Incluye colitis, enteritis, enterocolitis y proctitis.
- ^g Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.
- ^h Incluye hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, tiroiditis, tiroiditis subaguda, enfermedad de Basedow.
- ⁱ Eventos no observados en el estudio PACIFIC pero reportados en otros ensayos clínicos (n= 1889), incluyendo miocarditis, hipopituitarismo con diabetes insípida: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4, respectivamente. Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI de un estudio clínico patrocinado en curso fuera del conjunto de datos agrupado: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.
- ^j Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- ^k Incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, eritema, eccema y erupción.
- ^l Incluye prurito generalizado y prurito.
- ^m Un paciente en el grupo con placebo tuvo un evento de miocarditis eosinofílica mortal.
- ⁿ Incluye infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por adenovirus, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por *Haemophilus*, neumonía por *Klebsiella*, neumonía necrosante, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
- ^o Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso periamigdalino, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis e infección del tracto respiratorio superior.
- ^p Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
- ^q Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con inicio el día de la administración o 1 día después.

La Tabla 9 enumera la incidencia de anormalidades de laboratorio reportadas en pacientes con CPCNP irreseccable localmente avanzado en el estudio PACIFIC.

Tabla 9 Anormalidades de laboratorio que empeoran con respecto al inicio del estudio con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMFINZI

Anormalidad de laboratorio	IMFINZI			Placebo		
	N	Cualquier grado	Grado 3 o 4	N	Cualquier grado	Grado 3 o 4
Aumento de la alanina aminotransferasa	470	181 (38.5%)	11 (2.3%)	228	49 (21.5%)	1 (0.4%)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	469	169 (36.0%)	13 (2.8%)	228	48 (21.1%)	1 (0.4%)
Aumento de la creatinina	465	76 (16.3%)	0	226	23 (10.2%)	0

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de la TSH > ULN y por encima del valor inicial	464	123 (26.5%)	NA	224	30 (13.4%)	NA
Disminución de la TSH < LLN y por debajo del valor inicial	464	148 (31.9%)	NA	224	35 (15.6%)	NA

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Durvalumab es una inmunoglobulina y, por lo tanto, no se han realizado estudios de farmacocinética formales de interacciones medicamentosas con Durvalumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Posología y modo de administración
CPCNP localmente avanzado

La dosis recomendada de IMFINZI es de 10 mg/kg administrada en infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

No se recomienda la el aumento escalonado o la reducción de la dosis. Es posible que se requiera la suspensión o interrupción de la dosificación con base en la seguridad y tolerabilidad.

Las guías para el manejo de las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune se describen en la Tabla 1. Consultar la sección 4.4 para obtener más información sobre la monitorización y evaluación.

Tabla 1. Modificaciones del tratamiento recomendadas para IMFINZI y recomendaciones de manejo

Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Neumonitis inmunomediada enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ^b	1 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3- 5 x ULN y/o bilirrubina total > 1.5- 3 x ULN	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de esquema piramidal
	Grado 3 con AST o ALT > 5 ≤ 8 x ULN o bilirrubina total > 3 - ≤ 5 x ULN		
	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente ^b	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ^b	

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5 -3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3 - 6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente ^b	

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Erupción o dermatitis inmunomediada	Grado 2 por > 1 semana	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3		
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{b,d}	Iniciar 1 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	

^a Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ULN: límite superior normal

^b Considerar aumentar la dosis de corticosteroides y/o usar inmunosupresores sistémicos adicionales si hay empeoramiento o no hay mejoría. Tras la mejoría a Grado ≤ 1 , se debe iniciar el esquema piramidal de retiro de corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. Después de la suspensión, se puede reanudar el tratamiento con Imfinzi® dentro de 12 semanas si las reacciones adversas mejoran a Grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Imfinzi® se debe discontinuar en forma permanente en caso de reacciones adversas Grado 3 o 4 (graves o que pongan en peligro la vida).

^c Si no se presenta mejoría en un plazo de 3 a 5 días a pesar del uso de corticosteroides, iniciar inmediatamente terapia inmunosupresora adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar el esquema piramidal de retiro de corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes, después de lo cual se puede reanudar el tratamiento con Imfinzi® con base en el criterio clínico.

^d Interrumpir Imfinzi® de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve a Grado ≤ 1 en un plazo de 30 días o si hay signos de insuficiencia respiratoria.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas. Para otras reacciones adversas inmunomediadas no incluidas en la Tabla 1, se debe suspender Imfinzi® en caso de reacciones adversas Grado 4. Se debe considerar la suspensión de Imfinzi® en caso de reacciones adversas inmunomediadas Grado 3, a menos que el criterio clínico indique la interrupción. Se debe considerar el uso de corticosteroides sistémicos.

En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar temporalmente el tratamiento con Imfinzi® ante la presencia de reacciones adversas Grado 2 y 3 hasta $\leq$ Grado 1, o las ocurridas en el nivel inicial. Imfinzi® se debe discontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de discontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de Imfinzi® en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de Imfinzi® no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años).

Insuficiencia renal

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de Imfinzi® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de Imfinzi® en pacientes con insuficiencia hepática. Imfinzi® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Condición de venta: (Aprobado por la sala)

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018057215 emitido mediante Acta No. 16 de 2018, numeral 3.2.1.4 con el fin de:

- Que se revoque parcialmente el Artículo primero de la Resolución No. 2018057215 de 28 de Diciembre de 2018, y en su lugar se conceda la aprobación de la indicación de Imfinzi® 50 mg/mL solución concentrada de la siguiente manera:

“Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1, cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.”

- Que se revoque el Artículo quinto de la Resolución No. 2018057215 de 28 de Diciembre de 2018, y en su lugar se ordene que la información para prescribir, inserto profesional e inserto para pacientes deban ser allegados en la etapa de solicitud de Registro Sanitario ajustados en cuanto a la indicación y se indique explícitamente que el resto de la información incluida en estos documentos se considera aprobada, de la siguiente manera:

“En cuanto al inserto para pacientes, información para prescribir e inserto profesional allegados mediante escrito No. 20181187711 del 14 de Septiembre de 2018, éstos

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben ser ajustados a la indicación del presente concepto y allegados para su aprobación con la solicitud de Registro Sanitario. Se aclara que, exceptuando la indicación, la información adicional incluida en estos documentos se considera aprobada”.

El interesado además solicita en el recurso de reposición la aclaración del concepto emitido en Acta No. 16 de 2018, numeral 3.2.1.4 SEMNNIMB, en cuanto al ítem “Composición”, ya que, de acuerdo a la información provista en el formato allegado con las raditaciones No. 20181075401 de 18/04/2018 y 20181187711 de 14/09/2018, debe figurar como se indica a continuación:

Cada mL de concentrado para solución para infusión contiene: Durvalumab 50 mg.

Adicionalmente, el interesado solicita la corrección de la resolución No. 2018057215 de 28 de diciembre de 2018 en:

- Artículo primero: ítem composición, que deberá figurar de la siguiente manera:
Composición: Cada mL de concentrado para solución para infusión contiene: Durvalumab 50 mg.

- Artículo tercero: en el sentido de hacer referencia al radicado No.20181187711 del 14 de Septiembre de 2018, mediante el cual se presentó respuesta al auto y en el que se aportó información adicional de eficacia y seguridad para la cual se solicitó protección de datos en el formulario de solicitud allegado con este mismo escrito (ver folios 69-71 del radicado No. 20181187711). En consistencia con lo anterior, el Artículo tercero deberá figurar así:

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR la protección de datos para la información no divulgada del producto de la referencia allegada mediante escrito No. 20181075401 del 18/04/2018 y 20181187711 del 14/09/2018, de la cual reposa fiel copia en el expediente, a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Durvalumab es una nueva entidad química y que el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto, de conformidad con el concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 16 de 2018, numeral 3.2.1.4.

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comisión Revisora sala ratifica el concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.4., puesto que persiste la incertidumbre sobre la eficacia en el grupo con expresión de PD-L1 menor al 1%

Adicionalmente, la Sala aclara que la información farmacológica del producto de la referencia fue conceptuada de conformidad a los resultados de los estudios clínicos allegados en el trámite inicial y en la respuesta al auto, así como al análisis especializado de la información sanitaria disponible, y el estado del arte.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. BEVAAS 100 & BEVAAS 400 CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20157911
Radicado : 20191018840
Fecha : 04/02/2019
Interesado : Seven Pharma S.A.S.

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab
Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para Infusión en 4 ml y 16 ml. En Vial un solo uso

Indicaciones:

Carcinoma metastásico de colon o recto

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-fluorouracilo.

Bevacizumab, en combinación con la quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatina, está indicado para el tratamiento de segunda

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado en un régimen de primera línea que contiene Bevacizumab.

Cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas (CPCNP):

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico no escamoso e irresecable en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Glioblastoma:

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos después de una terapia previa como agente único.

Carcinoma metastásico de células renales (CCRM):

Bevacizumab está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en combinación con interferón alfa.

Carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino:

Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecan está indicado para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Cáncer de mama metastásico (mBC):

Bevacizumab en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que el tratamiento con otras opciones de quimioterapia, incluidos los taxanos o las antraciclinas, no se considera adecuado.

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

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

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes en la formulación.

Hipersensibilidad a los productos celulares de ovario de hámster chino (CHO) u otros anticuerpos humanos o humanizados recombinantes.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando se tratan con Bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto; por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación gastro intestinal GI en pacientes tratados con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab y todos los pacientes con perforación gastro intestinal GI tenían antecedentes de radiación previa. La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas no GI

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando se tratan con Bevacizumab.

Suspenda permanentemente el Bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 [Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE v.3)]. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otras fístulas.

En los casos de fístula interna que no surjan en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bevacizumab.

Complicaciones de cicatrización de heridas.

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de curación de la herida. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. La terapia no debe iniciarse durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente curada. En pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de la herida durante la terapia, el tratamiento debe suspenderse hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe ser retenida para cirugía electiva. La fascitis necrotizante, incluidos los casos fatales, rara vez se ha notificado en pacientes tratados con Bevacizumab. Esta afección suele ser secundaria a complicaciones de la cicatrización de la herida, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. El tratamiento con Bevacizumab se debe suspender en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y el tratamiento adecuado debe iniciarse de inmediato.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipertensión:

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión es probable que sea dosis dependiente. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. No hay información sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. El control de la presión arterial generalmente se recomienda durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente mediante el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. El uso de diuréticos para controlar la hipertensión no se recomienda en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia a base de cisplatino. Bevacizumab debe interrumpirse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)

Ha habido reportes raros de pacientes tratados con Bevacizumab que desarrollan signos y síntomas que son consistentes con el PRES, un trastorno neurológico raro, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales o cortical Ceguera, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (MRI). En pacientes que desarrollan PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que previamente presentaron PRES.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con Bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria de cualquier Grado (Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. - Terminología común para eventos adversos [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante un análisis de orina con tira reactiva antes de comenzar y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La terapia debe ser permanente.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tromboembolismo arterial:

La incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM) fue mayor en pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben Bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o edad mayor de 65 años tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con Bevacizumab

La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolia pulmonar bajo tratamiento con Bevacizumab.

Los pacientes tratados por cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos.

Se debe suspender el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con reacciones tromboembólicas que ponen en peligro la vida (Grado 4), incluida la embolia pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ Grado 3 deben ser monitoreados de cerca (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a tumores. Bevacizumab debe suspenderse de forma permanente en pacientes que experimentan sangrado de Grado 3 o 4 durante la terapia con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Los pacientes con metástasis del SNC no tratados se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab, según los procedimientos de imagen o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado del SNC, y debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab en casos de sangrado intracraneal.

No hay información sobre el perfil de seguridad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras recibían tratamiento no parecían tener un aumento en la tasa de sangrado de Grado 3 o superior cuando se trataron con una dosis completa de warfarina y Bevacizumab concomitantemente (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar / hemoptisis:

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia / hemoptisis pulmonar grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia / hemoptisis pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre roja) no deben tratarse con Bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

Las reacciones consistentes con la ICC se informaron en ensayos clínicos. Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como una enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva con Bevacizumab.

Neutropenia e infecciones:

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC, mBC y en combinación con paclitaxel y topotecan en el cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones de infusión / hipersensibilidad. Se recomienda la observación cercana del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab como se espera para cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si ocurre una reacción, la infusión debe suspenderse y deben administrarse las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de ONJ en pacientes con cáncer tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los cuales la ONJ es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando el Bevacizumab y los bifosfonatos intravenosos se administren de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y una odontología preventiva apropiada antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos, deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, si es posible.

Uso intravítreo:

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF en circulación después de la terapia intravítrea anti-VEGF. Se han notificado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores de VEGF.

Trastornos oculares:

Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves después del uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab compuesto de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro epitelial del pigmento retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retinal y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han provocado diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica / fertilidad:

Bevacizumab puede perjudicar la fertilidad femenina. Por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad se deben discutir con las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab.

Toxicidad embrio-fetal:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El Bevacizumab puede causar daño fetal según el mecanismo de acción del fármaco y los hallazgos de estudios en animales. Se observaron malformaciones congénitas con la administración de Bevacizumab a conejos embarazadas durante la organogénesis cada 3 días a una dosis tan baja como una dosis clínica de 10 mg / kg. Además, los modelos animales relacionan la angiogénesis con el VEGF y el Receptor 2 de VEGF (VEGFR2) con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embrio-fetal y el desarrollo postnatal. Las mujeres embarazadas deben ser informadas sobre el riesgo potencial para un feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab.

Precauciones y advertencias:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes en la formulación.

Hipersensibilidad a los productos celulares de ovario de hámster chino (CHO) u otros anticuerpos humanos o humanizados recombinantes.

Embarazo

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando se tratan con Bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto; por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación gastro intestinal GI en pacientes tratados con cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab y todos los pacientes con perforación gastro intestinal GI tenían antecedentes de radiación previa. La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal.

Fístulas no GI

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando se tratan con Bevacizumab.

Suspenda permanentemente el Bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 [Criterios de terminología común para eventos adversos (NCI-CTCAE v.3)]. Se dispone de información limitada sobre el uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otras fístulas.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los casos de fístula interna que no surjan en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Bevacizumab.

Complicaciones de cicatrización de heridas.

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de curación de la herida. Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones anastomóticas, con un desenlace fatal. La terapia no debe iniciarse durante al menos 28 días después de una cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica esté completamente curada. En pacientes que experimentaron complicaciones en la cicatrización de la herida durante la terapia, el tratamiento debe suspenderse hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe ser retenida para cirugía electiva. La fascitis necrotizante, incluidos los casos fatales, rara vez se ha notificado en pacientes tratados con Bevacizumab. Esta afección suele ser secundaria a complicaciones de la cicatrización de la herida, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. El tratamiento con Bevacizumab se debe suspender en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y el tratamiento adecuado debe iniciarse de inmediato.

Hipertensión:

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión es probable que sea dosis dependiente. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. No hay información sobre el efecto de Bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. El control de la presión arterial generalmente se recomienda durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente mediante el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. El uso de diuréticos para controlar la hipertensión no se recomienda en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia a base de cisplatino. Bevacizumab debe interrumpirse permanentemente si la hipertensión médicamente significativa no puede controlarse adecuadamente con terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)

Ha habido reportes raros de pacientes tratados con Bevacizumab que desarrollan signos y síntomas que son consistentes con el PRES, un trastorno neurológico raro, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas entre otros:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales o cortical Ceguera, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES requiere confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (MRI). En pacientes que desarrollan PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que previamente presentaron PRES.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando se tratan con Bevacizumab. Existe evidencia que sugiere que la proteinuria de cualquier Grado (Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. - Terminología común para eventos adversos [NCI-CTCAE v.3]) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante un análisis de orina con tira reactiva antes de comenzar y durante la terapia. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La terapia debe ser permanente.

Tromboembolismo arterial:

La incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM) fue mayor en pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben Bevacizumab más quimioterapia, con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o edad mayor de 65 años tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con Bevacizumab

La terapia debe interrumpirse permanentemente en pacientes que desarrollen reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolia pulmonar bajo tratamiento con Bevacizumab.

Los pacientes tratados por cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos.

Se debe suspender el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con reacciones tromboembólicas que ponen en peligro la vida (Grado 4), incluida la embolia pulmonar

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ Grado 3 deben ser monitoreados de cerca (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a tumores. Bevacizumab debe suspenderse de forma permanente en pacientes que experimentan sangrado de Grado 3 o 4 durante la terapia con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Los pacientes con metástasis del SNC no tratados se excluyeron rutinariamente de los ensayos clínicos con Bevacizumab, según los procedimientos de imagen o los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en ensayos clínicos aleatorizados. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado del SNC, y debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab en casos de sangrado intracraneal.

No hay información sobre el perfil de seguridad de Bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa mientras recibían tratamiento no parecían tener un aumento en la tasa de sangrado de Grado 3 o superior cuando se trataron con una dosis completa de warfarina y Bevacizumab concomitantemente (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar / hemoptisis:

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia / hemoptisis pulmonar grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia / hemoptisis pulmonar reciente ($> 2,5$ ml de sangre roja) no deben tratarse con Bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

Las reacciones consistentes con la ICC se informaron en ensayos clínicos. Los hallazgos variaron desde disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como una enfermedad coronaria preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva con Bevacizumab.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia e infecciones:

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica más Bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Esto se ha observado principalmente en combinación con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC, mBC y en combinación con paclitaxel y topotecan en el cáncer cervical persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones de infusión / hipersensibilidad. Se recomienda la observación cercana del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab como se espera para cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. Si ocurre una reacción, la infusión debe suspenderse y deben administrarse las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):

Se han notificado casos de ONJ en pacientes con cáncer tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los cuales la ONJ es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando el Bevacizumab y los bifosfonatos intravenosos se administren de forma simultánea o secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y una odontología preventiva apropiada antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos, deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, si es posible.

Uso intravítreo:

Bevacizumab no está formulado para uso intravítreo.

Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF en circulación después de la terapia intravítrea anti-VEGF. Se han notificado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores de VEGF.

Trastornos oculares:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves después del uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab compuesto de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro epitelial del pigmento retiniano, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular como hemorragia vítrea o hemorragia retinal y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han provocado diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica / fertilidad:

Bevacizumab puede perjudicar la fertilidad femenina. Por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad se deben discutir con las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab.

Toxicidad embrio-fetal:

El Bevacizumab puede causar daño fetal según el mecanismo de acción del fármaco y los hallazgos de estudios en animales. Se observaron malformaciones congénitas con la administración de Bevacizumab a conejos embarazadas durante la organogénesis cada 3 días a una dosis tan baja como una dosis clínica de 10 mg / kg. Además, los modelos animales relacionan la angiogénesis con el VEGF y el Receptor 2 de VEGF (VEGFR2) con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embrio-fetal y el desarrollo postnatal. Las mujeres embarazadas deben ser informadas sobre el riesgo potencial para un feto. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab.

Reacciones adversas:

El siguiente perfil de seguridad resumido de Bevacizumab se basa en datos de ensayos clínicos de pacientes con diversas neoplasias malignas, que se tratan predominantemente con Bevacizumab en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluida la hemorragia pulmonar / hemoptisis, que es más común en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Tromboembolismo arterial.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento con Bevacizumab es probable que sea dosis dependiente.

Eventos adversos asociados con el uso de Bevacizumab:

Sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad a la infusión.
Infecciones e infestaciones.	Sepsis, absceso, celulitis, infección, infección del tracto urinario y fascitis necrotizante
La sangre y el sistema linfático.	Neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia y linfopenia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Deshidratación, anorexia
Trastornos del sistema nervioso.	Neuropatía sensorial periférica, accidente cerebrovascular, síncope, mareos, somnolencia, cefalea, disgoria, disartria, síndrome de encefalopatía reversible posterior, hipertensivo.
Trastornos oculares	Trastorno ocular, aumento de lagrimeo.
Trastornos cardíacos	Taquicardia supraventricular e insuficiencia cardíaca congestiva y trombosis e hipotensión intraabdominales
Trastornos Vasculares	Hipertensión, tromboembolismo (arterial y venoso), trombosis venosa profunda, hemorragia, microangiopatía trombótica renal.
Respiratorio, torácico y mediastínico. desórdenes	Hemorragia pulmonar / hemoptisis, embolia pulmonar, epistaxis, disfonía, disnea, hipoxia, rinitis, perforación del tabique nasal, hipertensión pulmonar y alteración de la voz.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Desórdenes gastrointestinales	Diarrea, boca seca, colitis, náuseas, vómitos, perforación gastrointestinal, perforación intestinal, lleus obstrucción intestinal, dolor abdominal, trastorno gastrointestinal, estreñimiento, estomatitis, hemorragia rectal, Úlcera gastrointestinal, fístula rectovaginal y
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Complicaciones de la cicatrización de heridas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, dermatitis exfoliativa, piel seca, alopecia, úlcera cutánea y
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo.	Debilidad muscular, mialgia, artralgia, osteonecrosis de la mandíbula, osteonecrosis no mandibular, fístula y dolor de espalda.
Trastornos renales y urinarios.	Proteinuria
Desordenes generales y del sitio de administración.	Astenia, Fatiga, Dolor, Letargo, Inflamación de la mucosa, Pirexia
Sistema reproductivo y trastornos mamarios.	Insuficiencia ovárica y dolor pélvico
Trastorno congénito, familiar y genético	Anomalías fetales
Sentidos especiales Investigaciones	Trastorno del gusto Peso disminuido

Bevacizumab en combinación con FOLFOX-4 en mCRC de segunda línea

Solo se observaron eventos adversos hematológicos no hematológicos de grado 3-5 y grado 4-5 relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes (eventos no hematológicos de grado 3-5 y hematológicos de grado 4-5 seleccionados) que se produjeron con una mayor incidencia ($\geq 2\%$) en pacientes que recibieron FOLFOX-4 más Bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron FOLFOX-4 solo fueron Fatiga, diarrea, neuropatía sensorial, náuseas, vómitos, deshidratación, hipertensión, dolor abdominal, hemorragia, otros neurológicos, íleo y cefalea.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bevacizumab en combinación con fluoropirimidina-irinotecán o quimioterapia basada en fluoropirimidina-oxaliplatino en mCRC de segunda línea Pacientes que han progresado con un régimen que contiene Bevacizumab en mCRC de primera línea: No se observaron nuevas señales de seguridad cuando se administró Bevacizumab en pacientes de mCRC de segunda línea que progresaron con un régimen que contenía Bevacizumab en mCRC de primera línea. Los datos de seguridad fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido establecido en la primera y segunda línea de mCRC.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmune a Bevacizumab. Según los datos clínicos, algunos sujetos dieron positivo para el tratamiento de anticuerpos anti-Bevacizumab emergentes detectados por un ensayo basado en electrochemiluminiscencia (ECL). Estos sujetos dieron positivo para anticuerpos neutralizantes contra Bevacizumab utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Se desconoce la importancia clínica de estas respuestas de anticuerpos contra el producto a Bevacizumab.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del método de prueba y pueden verse influidos por varios factores, entre ellos el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Bevacizumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con Bevacizumab.

Las siguientes anomalías de laboratorio de los Grados 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) ocurrieron en pacientes tratados con Bevacizumab con al menos una diferencia del 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, hemoglobina disminuida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos , mayor ratio internacional normalizado (INR).

Se observaron aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces el nivel de referencia), tanto con como sin proteinuria, que se asocian con el uso de Bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con Bevacizumab.

Otro evento adverso que incluye fístulas rectovaginales también se observó con el tratamiento con Bevacizumab.

Efectos adversos informados durante el uso de Bevacizumab posterior a la aprobación

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Bevacizumab posterior a la aprobación.

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Cuerpo en conjunto: poliserositis

Cardiovascular: hipertensión pulmonar, PRES, oclusión venosa mesentérica

Trastornos oculares (por uso intravítreo no aprobado para el tratamiento de diversos trastornos oculares): pérdida permanente de la visión; endoftalmitis (infecciosa y estéril); inflamación intraocular; desprendimiento de retina; aumento de la presión intraocular; hemorragia incluyendo conjuntiva, hemorragia vítrea o hemorragia retiniana; flotadores vítreos; hiperemia ocular; dolor o malestar ocular

Gastrointestinal: úlcera gastrointestinal, necrosis intestinal, ulceración anastomótica

Hémico y linfático: pancitopenia.

Trastornos hepatobiliares: perforación de la vesícula biliar.

Infecciones e infestaciones: fascitis necrotizante, generalmente secundaria a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: osteonecrosis de la mandíbula; osteonecrosis no mandibular (se han observado casos en pacientes pediátricos que han recibido Bevacizumab)

Neurológico: síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES) y encefalopatía hipertensiva

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Renal: microangiopatía trombótica renal (manifestada como proteinuria severa)

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos: perforación del tabique nasal, disfonía e hipertensión pulmonar

Eventos sistémicos (de uso intravítreo no aprobado para el tratamiento de diversos trastornos oculares): eventos tromboembólicos arteriales, hipertensión, perforación gastrointestinal, hemorragia

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (no conocidas); con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea / dificultad para respirar, enrojecimiento / erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor de pecho, rigor y náuseas / vómitos

Congénita, familiar, y trastorno genético: anomalías fetales en mujeres tratadas con Bevacizumab solo o en combinación con agentes quimioterapéuticos conocidos embriotóxicos se han observado

Interacciones:

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de Bevacizumab:

No se ha observado una interacción farmacocinética clínicamente relevante de la quimioterapia administrada conjuntamente con la farmacocinética de Bevacizumab sobre la base de los resultados de un análisis de PK de la población. No hubo significación estadística ni diferencia clínica relevante en el aclaramiento de Bevacizumab en pacientes que recibieron monoterapia con Bevacizumab en comparación con pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU / LV, carboplatino / paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino / gemcitabina).

Efecto del Bevacizumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos:

- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo SN38 como se informó anteriormente.
- No hay un efecto significativo de Bevacizumab en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos, y en la farmacocinética de oxaliplatino, según lo determinado por la medición de platino libre y total en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de interferón alfa-2a en pacientes con cáncer renal como se informó anteriormente.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No hay un efecto significativo de Bevacizumab sobre la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso como se informó anteriormente.

Combinación de Bevacizumab y sunitinib malato:

Se informó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en pacientes tratados con Bevacizumab (10 mg / kg cada dos semanas) y combinación de malato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluida la crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos fueron reversibles al suspender el Bevacizumab y el malato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxano

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidas algunas muertes), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxano en el tratamiento del NSCLC y mBC.

Radioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia con Bevacizumab:

No se han realizado estudios de interacción. Los anticuerpos monoclonales EGFR no deben administrarse para el tratamiento de mCRC en combinación con quimioterapia que contenga Bevacizumab. El uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con Bevacizumab más quimioterapia, se asocia con disminución de la SSA y / o SG, y con mayor toxicidad en comparación con Bevacizumab más quimioterapia sola.

Vía de administración: Administración intravenosa después de la dilución.

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma metastásico del colon o recto (mCRC):

Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Cáncer colorrectal metastásico (mCRC):

Las dosis recomendadas son 5 mg / kg o 10 mg / kg cada 2 semanas cuando se usa en combinación con

Quimioterapia intravenosa basada en 5-FU.

Administrar 5 mg / kg cuando se usa en combinación con bolus-IFL.

Administrar 10 mg / kg cuando se usa en combinación con FOLFOX4.

Administre 5 mg / kg cada 2 semanas o 7,5 mg / kg cada 3 semanas cuando se use en combinación con un régimen de quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino en pacientes que hayan progresado con un régimen que contenga Bevacizumab de primera línea.

Cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas (CPCNP):

La dosis recomendada es de 15 mg / kg cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Glioblastoma:

La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas.

Carcinoma metastásico de células renales (CCRm):

La dosis recomendada es de 10 mg / kg cada 2 semanas en combinación con interferón alfa.

Cáncer de cuello uterino:

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg / kg cada 3 semanas como infusión intravenosa administrada en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino, o paclitaxel y topotecan.

Cáncer de mama metastásico (mBC):

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 15 mg / kg de peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Historial comercial: NA

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. 20191018840
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191018840

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: (1) Ajustarse a las indicaciones aprobadas en Colombia para el principio activo de la referencia y de acuerdo a la información presentada. (2) Explicar por qué los estudios de toxicidad no se hicieron con comparador. (3) Justificar por qué el estudio farmacocinético se realizó únicamente en el primer ciclo, omitiendo el estado estacionario. (4) Justificar el tamaño de la muestra y la duración del ensayo clínico para efectos de eficacia y seguridad. (5) Explicar por qué no hay reporte de reacciones adversas teniendo en cuenta el número de unidades vendidas. (6) El inserto e IPP deben identificarse claramente y presentarse en idioma español.

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

En cuanto a aspectos de farmacovigilancia la Sala considera que el interesado debe allegar estrategias de farmacovigilancia activa que contemple la monitorización de los riesgos descritos y solicita allegar el último PSUR disponible.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.4.1.1. AFRIN® SOLUCION NASAL ADULTOS 0.05%

Expediente : 20071537
Radicado : 20191027711
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada mL contiene 0,5mg de Oximetazolina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución Nasal

Indicaciones: Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal.

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto Versión 01 basado en CCDS 01
- Información para prescribir Versión 01 basado en CCDS 01

Nueva indicación

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación/grupo etario

Niños en edad de 6-10 años: 1 rociada dentro de cada fosa nasal.

Adultos y niños mayores de 10 años: 2 rociadas dentro de cada fosa nasal.

No repetir a intervalos menores de 12 horas.

La duración del tratamiento no debe exceder 7 días, a menos que sea indicado por un médico

Nuevas contraindicaciones

Las gotas nasales de oximetazolina no deben ser utilizados:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la oximetazolina u otros agentes adrenérgicos, o a cualquier componente del producto medicamentoso;
- En pacientes tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o en pacientes que han tomado IMAO en las dos semanas previas;
- En pacientes con un glaucoma de ángulo estrecho;
- En pacientes luego de hipofisectomía trans - esfenoidal;
- Donde existe inflamación de la piel y la mucosa del vestíbulo nasal e incrustación (rinitis seca);
- En pacientes con enfermedad cardiovascular aguda o asma cardíaca;
- En pacientes con hipertensión severa.

La oximetazolina al 0.05% no debe ser utilizada en niños menores de 6 años de edad.

Nuevas precauciones y advertencias

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

El uso prolongado puede resultar en congestión de rebote.

La duración del tratamiento no debe exceder 7 días, a menos que sea indicado por un médico.

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:

Nuevas Indicaciones:

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación/grupo etario

Niños en edad de 6-10 años: 1 rociada dentro de cada fosa nasal.

Adultos y niños mayores de 10 años: 2 rociadas dentro de cada fosa nasal.

No repetir a intervalos menores de 12 horas.

La duración del tratamiento no debe exceder 7 días, a menos que sea indicado por un médico

Nuevas contraindicaciones

Las gotas nasales de oximetazolina no deben ser utilizados:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la oximetazolina u otros agentes adrenérgicos, o a cualquier componente del producto medicamentoso;
- En pacientes tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o en pacientes que han tomado IMAO en las dos semanas previas;
- En pacientes con un glaucoma de ángulo estrecho;
- En pacientes luego de hipofisectomía trans - esfenoidal;
- Donde existe inflamación de la piel y la mucosa del vestíbulo nasal e incrustación (rinitis seca);
- En pacientes con enfermedad cardiovascular aguda o asma cardíaca;
- En pacientes con hipertensión severa.

La oximetazolina al 0.05% no debe ser utilizada en niños menores de 6 años de edad.

Nuevas precauciones y advertencias

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

El uso prolongado puede resultar en congestión de rebote.

La duración del tratamiento no debe exceder 7 días, a menos que sea indicado por un médico.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Versión 01 basado en CCDS 01 y la Información para prescribir Versión 01 basado en CCDS 01 para el producto de la referencia.

3.4.1.2. VIMPAT® 50MG TABLETAS

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

VIMPAT® 100 MG TABLETAS
VIMPAT® 150 MG TABLETAS
VIMPAT® 200 MG TABLETAS

Expediente : 20010102 / 20010103 / 20010104 / 20010105

Radicado :

20181146055 / 20191010729

20181165708 / 20191010706

20181165712 / 20191010704

20181165713 / 20191010701

Fecha : 23/01/2019

Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Lacosamida

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lacosamida

Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lacosamida

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Vimpat ® está indicado como

- monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

- terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado de bloqueo av. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013723, 2018013722, 2018013721, 2018013719 emitido mediante

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.2.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Junio 2018 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-001+c2017-017+c2018-009, US PI Ind Ped g2018-194)
- Información para prescribir Versión Junio 2018 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-001+c2017-017+c2018-009, US PI Ind Ped g2018-194)

Nuevas indicaciones

Vimpat® está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología:

Adultos

Niños o adolescentes pesando más de 50 Kg

- Monoterapia

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- Conversión a la monoterapia

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- **Terapia de adición**

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis de diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con Lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central. La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como status epilepticus.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Discontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba discontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del ABC debe considerarse en este tipo de pacientes (ver “Uso en pacientes con insuficiencia renal”).

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} > 30$ ml/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a (> 200 mg al día) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) o con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis. El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (>200 mg diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática grave sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos:

Monoterapia y Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes o niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos (ver arriba).

Tabla 1: Dosis recomendada para Pacientes Pediátricos de 4 años en adelante*

Edad y peso corporal	Dosis Inicial	Régimen de Titulación	Dosis de Mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Monoterapia: 150 mg a 200 mg dos veces al día (300 mg a 400 mg por día) Terapia de Adición:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/kg/día a 12 mg/Kg/día)

*cuando no se especifica, la dosificación es la misma para la monoterapia y la terapia de adición.

Dosis de carga

El uso de una dosis de carga en pacientes pediátricos no ha sido estudiado.

Grupo Etario:

Vimpat® está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

Nuevas contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo AV).

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años

Nuevas precauciones y advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento (ver sección Reacciones Adversas).

Ritmo y conducción cardíaca

Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios en epilepsia de etiqueta abierta y en la experiencia postcomercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicida y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideación suicida y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideación suicida y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideación suicida o trastornos en el comportamiento.

Nuevas reacciones adversas

Estudios Clínicos

- Panorama General

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a la lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de liberación controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para la lacosamida fueron dolor de cabeza, mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.8% para los pacientes aleatorizados a lacosamida, y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Reacciones Adversas

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común ($\geq$

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1/10), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.

Común: depresión, estado de confusión, insomnio.

- Trastornos del sistema nervioso.

Muy común: mareo, cefalea.

Común: trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, paraestesia.

No común: síncope.

- Trastornos oftalmológicos

Muy común: diplopía.

Común: visión borrosa.

- Trastornos del Oído y el laberinto

Común: vértigo, tinnitus.

- Trastornos del Tracto Gastrointestinal

Muy Común: náusea.

Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo

Común: prurito.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo

Común: espasmos musculares.

- Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración

Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos

Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3 \times$ ULN.

Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio

Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y



si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

- Trastornos psiquiátricos

Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.

- Trastornos del sistema nervioso

Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- Trastornos cardíacos

Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.

- Trastornos hepatobiliares

Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas ($> 2x$ LSN).

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Pacientes pediátricos (de 4 años a menores de 17 años de edad)

La seguridad de Vimpat® se evaluó en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad para el tratamiento de las crisis de inicio parcial. En todos los estudios realizados en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, 328 pacientes de 4 años a menores de 17 años recibieron Vimpat® solución oral o tableta, de los cuales 148 recibieron Vimpat® durante al menos 1 año. Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad fueron similares a las observadas en pacientes adultos. Otras reacciones adversas notificadas en niños fueron disminución del apetito (6,6 %), letargo (4,3 %), conducta anormal (1,9 %), nasofaringitis (9.9%), pirexia (8.2%) y faringitis (4.7%).

Nuevas interacciones

Interacción Con Otros Medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro: En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que la lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos: En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales: En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales

Acta No. 05 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se coadministró este medicamento.

Otros: Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos ratifica el concepto del Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.5., dado que considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al requerimiento con relación a la ampliación del grupo etario por cuanto considera inadecuado hacer la extrapolación a partir de estudios farmacocinéticos para una población etaria y una condición de salud altamente variable. La Sala considera que se requiere información clínica adicional en el grupo etario.

3.4.1.3. VIMPAT® 10 mg/ml SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20036706
Radicado : 20181146052 / 20191010696
Fecha : 23/01/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100mL contiene 1000mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Solución oral

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Contraindicaciones: Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av). **Precauciones y advertencias:*** mareo: el tratamiento con lacosamida ha sido asociado con el mareo, el cual podría aumentar con la presencia de lesiones o caídas accidentales. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales de la medicina. * ritmo y conducción cardíaca: en los estudios clínicos se ha observado prolongación del intervalo pr con el uso de lacosamida. Lacosamida debe ser utilizada con precaución en pacientes con problemas de conducción o enfermedad cardíaca severa, tales como historial de infarto al miocardio o insuficiencia cardíaca. [nota para países: debe incluirse un ecg antes y después del inicio del tratamiento con lacosamida.] En la experiencia post-comercialización se ha reportado un bloqueo av de segundo grado o mayor. En los ensayos controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación atrial o palpitaciones; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en ensayos de etiqueta abierta de epilepsia y en la experiencia post-comercialización. los pacientes deben conocer los síntomas del bloqueo av de segundo grado o mayor (e.g. Pulso lento o irregular, sensación de desorientación y desmayo) y los síntomas de fibrilación atrial y palpitaciones (e.g. Palpitaciones, pulso rápido o irregular, falta de aliento). En caso de que aparezca alguno de estos síntomas, los pacientes deben acudir con su médico. * pensamientos y comportamiento suicida: en los pacientes tratados con agentes antiepilépticos se han reportado pensamientos y comportamiento suicida con varias indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos aleatorios, controlado con placebo de los medicamentos antiepilépticos también mostró un aumento pequeño en el riesgo de padecer pensamientos o comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que el riesgo de la lacosamida aumente. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamiento o comportamiento suicida y debe considerarse un tratamiento adecuado. Los pacientes (y las personas que cuidan a los pacientes) deben ser aconsejados

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para que acudan al médico en caso de presentar signos de pensamientos o comportamiento suicida. El jarabe y la solución oral de lacosamida contienen aspartame, una fuente de fenilalanina, que podría ser dañino para las personas con fenilcetonuria

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013242 emitido mediante Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.2.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-001+c2017-017+c2018-009, US PI Ind Ped g2018-195
- Información para prescribir Versión CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-001+c2017-017+c2018-009, US PI Ind Ped g2018-195

Indicaciones:

Vimpat® está indicado como

- Monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia adjunta en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.

Nuevas indicaciones

Vimpat® está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores

Nueva dosificación / grupo etario

Posología:

Adultos

Niños o adolescentes pesando más de 50 Kg

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Monoterapia

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición

La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta un máximo recomendado de dosis de diaria de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con Lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central. La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como status epilepticus.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400 mg (200 mg dos veces al día).

Discontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba discontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Lacosamida solución oral viene con una medida dosificadora con marcas graduadas, una jeringa para uso oral de 10 mL con un adaptador e instrucciones para su uso, así como un inserto.

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del ABC debe considerarse en este tipo de pacientes (ver “Uso en pacientes con insuficiencia renal”).

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} > 30$ ml/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a (> 200 mg al día) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) o con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis. El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos:
Monoterapia y Terapia de Adición

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes o niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos (ver arriba).

Tabla 1: Dosis recomendada para Pacientes Pediátricos de 4 años en adelante*

Edad y peso corporal	Dosis Inicial	Régimen de Titulación	Dosis de Mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Monoterapia: 150 mg a 200 mg dos veces al día (300 mg a 400 mg por día) Terapia de Adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/kg/día a 12 mg/Kg/día)

*cuando no se especifica, la dosificación es la misma para la monoterapia y la terapia de adición.



Dosis de carga

El uso de una dosis de carga en pacientes pediátricos no ha sido estudiado.

Grupo Etario:

Vimpat® está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores

Nuevas contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo AV).

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Nuevas precauciones y advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca

Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios en epilepsia de etiqueta abierta y en la experiencia postcomercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideación suicida y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideación suicida y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideación suicida o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución oral contiene:

- sorbitol (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- sodio. Una marca de graduación de la solución oral contiene 0,31 mmol (o 7,09 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- un componente llamado metil parahidroxibenzoato de sodio (E219) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).
- aspartame (E951), una fuente de fenilalanina. Esta sustancia puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (una enfermedad metabólica).

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estudios Clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,308 pacientes con crisis parciales, un total de 61.9% de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35.2% de los pacientes aleatorizados a placebo reportaron por lo menos 1 reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo, cefalea, náusea y diplopía. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 12.2% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1.6% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de la lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a la lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de liberación controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para la lacosamida fueron dolor de cabeza, mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.8% para los pacientes aleatorizados a lacosamida, y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Reacciones Adversas

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.

Común: depresión, estado de confusión, insomnio.

- Trastornos del sistema nervioso.

Muy común: mareo, cefalea.

Común: trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, paraestesia.

No común: síncope.

- Trastornos oftalmológicos

Muy común: diplopía.

Común: visión borrosa.

- Trastornos del Oído y el laberinto

Común: vértigo, tinnitus.

- Trastornos del Tracto Gastrointestinal

Muy Común: náusea.

Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo

Común: prurito.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo

Común: espasmos musculares.

- Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración

Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos

Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

En ensayos controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3 \times$ ULN.

Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio
Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, DRESS, por sus siglas en inglés). Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

- Trastornos psiquiátricos

Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación,

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



agresión, agitación, estado eufórico.

- Trastornos del sistema nervioso

Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- Trastornos cardíacos

Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.

- Trastornos hepatobiliares

Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas ($> 2x$ LSN).

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Pacientes pediátricos (de 4 años a menores de 17 años de edad)

La seguridad de Vimpat® se evaluó en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad para el tratamiento de las crisis de inicio parcial. En todos los estudios realizados en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, 328 pacientes de 4 años a menores de 17 años recibieron Vimpat® solución oral o tableta, de los cuales 148 recibieron Vimpat® durante al menos 1 año. Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad fueron similares a las observadas en pacientes adultos. Otras reacciones adversas notificadas en niños fueron disminución del apetito (6,6 %), letargo (4,3 %), conducta anormal (1,9 %), nasofaringitis (9.9%), pirexia (8.2%) y faringitis (4.7%).

Nuevas interacciones

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos in vitro: En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que la lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Medicamentos antiepilépticos: En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Un análisis de farmacocinética de la población en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales: En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se coadministró este medicamento.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros: Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos ratifica el concepto del Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1, dado que considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al requerimiento con relación a la ampliación del grupo etario por cuanto considera inadecuado hacer la extrapolación a partir de estudios farmacocinéticos para una población etaria y una condición de salud altamente variables. La Sala considera que se requiere información clínica adicional en el grupo etario.

3.4.1.4. SILOTRIF 4mg SILOTRIF 8mg

Expediente : 20070804 / 20070806

Radicado :

20181060249 / 20191016440

20181060257 / 20191016416

Fecha : 31/01/2019

Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene Silodosina 4 mg

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Cada cápsula contiene Silodosina 8 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB).

Contraindicaciones:

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), insuficiencia hepática grave (child-pugh de 10 o más), la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir).

Precauciones:

Antes del iniciar el tratamiento con silodosina, en todos los pacientes con diagnóstico de HPB se debe descartar carcinoma de la próstata.

- embarazo: categoría B. No indicado para su uso en mujeres.
- lactancia: desconocido. No está indicado el uso de silodosina en mujeres.
- niños: la seguridad y eficacia no se ha establecido.
- ancianos: el riesgo de hipotensión ortostática puede ser aumentado.
- función renal: las concentraciones en plasma fueron aproximadamente 3 veces mayores y la vida media se prolongó 2 veces en individuos con insuficiencia renal moderada. Utilizar con precaución y en dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal moderada. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min).
- función hepática: está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- otros: muy ocasionalmente puede aparecer deterioro cognitivo y motor, síndrome del iris flácido intraoperatorio durante la cirugía de catarata en pacientes que reciben tratamiento o previamente tratados con alfa-1 bloqueantes.
- hipotensión ortostática: hipotensión postural, con o sin síntomas, puede ocurrir al inicio del tratamiento.
- cáncer de próstata: descartar antes de comenzar la terapia.

Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013266 y 2018013249, emitidos mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.1.2.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión I, Enero 2019
- Información para prescribir versión I, Enero 2019

Nuevas indicaciones

Silodosin 4mg:

Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB).
Tratamiento de la Eyaculación Prematura en adultos, mayores de 18 años

Silodosin 8mg:

Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB).
Coadyuvante en el Tratamiento Médico Expulsivo de Cálculos Ureterales distales ≤ 10 mm en adultos, mayores de 18 años

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min).
- Insuficiencia hepática grave (child-pugh de 10 o más)
- La administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir)

Nuevas precauciones y advertencias

- Antes de iniciar el tratamiento con silodosina, en todos los pacientes con diagnóstico de HPB se debe descartar carcinoma de la próstata

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antes de iniciar el tratamiento con silodosina, en todos los pacientes con diagnóstico de urolitiasis se debe verificar que sean de tamaño menor de 10 mm y que estén a nivel distal
- Embarazo: categoría b. No indicado para su uso en mujeres.
- Lactancia: desconocido. No está indicado el uso de silodosina en mujeres
- Niños: la seguridad y eficacia no se ha establecido.
- Ancianos: el riesgo de hipotensión ortostática puede ser aumentado.
- Función renal: las concentraciones en plasma fueron aproximadamente 3 veces mayores y la vida media se prolongó 2 veces en individuos con insuficiencia renal moderada. Utilizar con precaución y en dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal moderada. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min).
- Función hepática: está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Otros: muy ocasionalmente puede aparecer deterioro cognitivo y motor, síndrome del iris flácido intraoperatorio durante la cirugía de catarata en pacientes que reciben tratamiento o previamente tratados con alfa-1 bloqueantes.
- Hipotensión ortostática: hipotensión postural, con o sin síntomas, puede ocurrir al inicio del tratamiento.
- Cáncer de próstata: descartar antes de comenzar la terapia.
- Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

Síndrome del Iris flácido intraoperatorio (IFIS): Se ha observado un IFIS (una variante del síndrome de la pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes con tratamiento de bloqueantes α_1 o previamente tratados con dichos bloqueantes. Esto puede llevar a un aumento de las complicaciones del procedimiento terapéutico durante la operación. No se recomienda iniciar un tratamiento con silodosina en los pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas. Se ha recomendado interrumpir el tratamiento con bloqueantes α_1 1-2 semanas antes de la cirugía de cataratas, pero no se han establecido aún los beneficios y la duración de la interrupción del tratamiento antes de dichas intervenciones.

En el transcurso de la evaluación preoperatoria, los cirujanos oculares y los equipos oftalmológicos deben tener en cuenta si los pacientes programados para cirugía de cataratas están recibiendo o han recibido tratamiento con silodosina, con el fin de garantizar que se adopten las medidas adecuadas para abordar un posible IFIS durante la cirugía.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos ortostáticos

La incidencia de efectos ortostáticos con silodosina es muy baja. No obstante, puede producirse una disminución de la presión arterial en algunos pacientes, situación que en casos raros lleva a un síncope. Ante la aparición de los primeros signos de hipotensión ortostática (como, por ejemplo, mareo postural), el paciente debe sentarse o acostarse hasta que los síntomas desaparezcan. No se recomienda el tratamiento con silodosina en los pacientes con hipotensión ortostática.

Insuficiencia renal

Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada; ajuste de la dosis recomendada.

Insuficiencia hepática

Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada insuficiencia hepática.

Carcinoma de próstata

Dado que la HBP y el carcinoma de próstata pueden cursar con los mismos síntomas y coexistir, antes de comenzar el tratamiento con silodosina debe examinarse a los pacientes con sospecha de HBP a fin de descartar la presencia de un carcinoma de próstata. Antes del tratamiento y en intervalos periódicos a partir de entonces, es preciso realizar una exploración mediante tacto rectal y, cuando sea necesario, una determinación del antígeno prostático específico (PSA).

El tratamiento con silodosina lleva a una disminución de la cantidad de semen expulsado durante el orgasmo, lo que puede afectar temporalmente a la fertilidad masculina. Este efecto desaparece después de la interrupción del tratamiento con silodosina.

Fertilidad: En ensayos clínicos, se ha observado la ocurrencia de eyaculación, con reducción o ausencia de semen durante el tratamiento con silodosina debido a las propiedades farmacodinámicas de la silodosina. Antes de comenzar el tratamiento, es preciso informar al paciente de la posible aparición de este efecto, que puede afectar temporalmente a la fertilidad masculina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4.,

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

por tanto se niega la ampliación de indicaciones, puesto que los estudios allegados presentan respuestas marginales en los usos propuestos. Y no se tienen parámetros de medición suficientes que permitan determinar el balance beneficio riesgo frente a otros tratamientos establecidos.

3.4.1.5. XARELTO® 2,5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067147
Radicado : 20181187928 / 20191015235
Fecha : 29/01/2019
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 2.5mg de Rivaroxabán micronizado

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicación concomitante

Nuevas precauciones y advertencias:

Xarelto® no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de CYP3A4 y GP-1. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

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

Xarelto® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben medicación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

- Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- Hipertensión arterial severa y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- Ulceraciones gastrointestinales recientes
- Retinopatía vascular
- Sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas
- Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

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

Los pacientes en tratamiento con Xarelto® y aas o con Xarelto® y aas más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con aine si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto® 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

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

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

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

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

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

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo qtc con Xarelto®

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de lapp o mal absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Xarelto®

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000022 emitido mediante Acta No. 16 de 2018, numeral 3.1.2.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto versión 12
- Información para Prescribir versión 12

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

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

Nuevas indicaciones

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

Xarelto® administrado de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática con alto riesgo de eventos isquémicos.

Nueva dosificación/ grupo etario

SCA: Método de administración: Vía oral

SCA: Dosis habitual recomendada

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

SCA: Duración del tratamiento

Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses.

Después del SCA, los pacientes continúan estando en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

SCA: Método y frecuencia de administración

El tratamiento con Xarelto® 2.5 mg se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la estabilización del evento índice de SCA (lo que incluye procedimientos

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de revascularización). Se debe comenzar la terapia con Xarelto® no antes de 24 horas después del ingreso hospitalario.

Se debe iniciar Xarelto® 2.5 mg al momento en que normalmente se interrumpiría la anticoagulación parenteral.

Se debe tomar un comprimido de 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día.
Los comprimidos de 2.5 mg de Xarelto® se pueden tomar con o sin alimentos.

SCA: Dosis olvidada

Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de 2.5 mg de Xarelto® según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

Enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP)-

Posología y método de administración

EAC o EAP: Método de administración

Uso oral

EAC o EAP: Dosis usual recomendada

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

EAC o EAP: Duración del tratamiento

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

En pacientes con un evento trombotico agudo o procedimiento vascular que requiere de terapia antiplaquetaria dual, la continuación de Xarelto 2.5 mg dos veces al día debe de valorarse dependiendo del tipo de evento o procedimiento y régimen antiplaquetario. La seguridad y eficacia de Xarelto 2.5 mg dos veces al día en combinación con AAS más clopidogrel/ticlopidina se ha estudiado solamente en pacientes con SCA reciente. La terapia antiplaquetaria doble no se ha estudiado en combinación con Xarelto 2.5 mg dos veces al día en pacientes con EAC o EAP (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

EAC o EAP: Método y frecuencia de administración

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Un comprimido de Xarelto® 2.5 mg debe tomarse dos veces al día.

Los comprimidos de Xarelto® 2.5 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

EAC o EAP: Dosis olvidada

Si olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis habitual de Xarelto® 2.5 mg según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de la indicación, puesto que considera que si bien se reconoce un beneficio marginal en una variable compuesta. Los eventos hemorrágicos mayores que se presentan con mayor frecuencia con la asociación rivaroxabán/ASA comparado con ASA, hace que el balance riesgo beneficio no sea suficientemente favorable para el uso propuesto.

3.4.1.6. ZYTIGA® TABLETAS RECUBIERTAS 500 MG

Expediente : 20105885
Radicado : 20181235209
Fecha : 16/11/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de Nucleo - Fase Intragranular: Abiraterona Acetato

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Zytiga®, junto con prednisona o prednisolona, está indicado para: tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no presenten síntomas o estos sean muy leves, tras no haber tenido éxito con el

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento de privación de andrógenos. El tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano.

Contraindicaciones:

Embarazo

Precauciones y advertencias:

Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos a causa de un exceso de mineralocorticoides.

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

- Modificación de indicaciones.
- Inserto versión Marzo 21 de 2017
- Información para prescribir versión Marzo 21 de 2017

Nuevas indicaciones:

Zytiga® en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso con el tratamiento de privación de andrógenos;
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa conteniendo un taxano.

ZYTIGA® está indicado en combinación con prednisona o prednisolona y con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sin tratamiento hormonal previo (mHNCP, por sus siglas en inglés) o para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC, por sus siglas en inglés) de diagnosticado reciente de alto riesgo.

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comisión Revisora considera que, para establecer el balance real del riesgo/beneficio del producto de la referencia, es necesario allegar el informe final del estudio LATITUDE (PSR3011). Adicionalmente, la Sala le solicita al interesado un análisis del beneficio/riesgo comparando la administración del medicamento desde el inicio del tratamiento antiandrogénico versus iniciarlo una vez se presenta el fracaso del tratamiento antiandrogénico. Así mismo, la Sala solicita un análisis beneficio riesgo comparado con docetaxel con base en los resultados de los estudios Stampede (James y col 2016) y el estudio de Sweeny 2015.

3.4.1.7. KIDROLASE®

Expediente : 61142
Radicado : 20191011800
Fecha : 24/01/2019
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Composición:
Cada frasco vial contiene 10000IU de L-Asparaginasa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
Leucemia Aguda Linfoblástica y Mieloblastica, Meningitis Leucémicas, Linfoma No Hodgkin

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a la asparaginasa o a uno de sus ingredientes, insuficiencia hepática y pancreática, mujeres en embarazo o en periodo de lactancia, fenitoina en caso de tratamiento de profilaxis, vacuna contra la fiebre amarilla, diabéticos insulino dependientes, edema de quincke, depresión de la medula osea.

Precauciones y advertencias:

Diabetes insulina-dependiente, este tratamiento puede exacerbar la diabetes.
O debe instituirse profilaxis con corticoides 24 a 48 horas antes de iniciar el tratamiento de reinducción para prevenir la aparición de reacciones alérgicas.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



O los parámetros de coagulación (por lo menos aptt, tiempo de coagulación rptt, y niveles de fibrinógeno y antitrombina 111) deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento y antes de cada inyección de kidrolase®. Se debe indicar terapia de reemplazo si los niveles de fibrinógeno caen por debajo de 1g/l o si la at 111 es inferior al 60%.

Si los niveles de fibrinógeno y at 111 no pudieran recuperarse, interrumpir temporalmente el tratamiento y sólo reinstituirlo una vez que los datos de laboratorio hayan retornado a los valores normales.

- la función hepática y el recuento sanguíneo deben controlarse regularmente durante todo el tratamiento.
- los niveles de glucosa y amilasa deben evaluarse a lo largo del tratamiento. Si hubiera aumento del nivel sérico de amilasa, suspender el tratamiento.
- la citolisis causa hiperuricemia, que debe ser controlada y -si fuera posible- prevenida.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto versión 2 allegado mediante radicado 20191011800

Nuevas indicaciones:

Leucemia linfoblástica aguda

- Meningitis leucémica
- Linfoma no Hodgkin

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la asparaginasa o a uno de sus ingredientes, insuficiencia hepática y pancreática, mujeres en embarazo o en período de lactancia, fenitoína en caso de tratamiento de profilaxis, vacuna contra la fiebre amarilla, diabéticos insulino dependientes, depresión de la médula ósea.

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Nuevas indicaciones:

Leucemia linfoblástica aguda

- **Meningitis leucémica**
- **Linfoma no Hodgkin**

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la asparaginasa o a uno de sus ingredientes , insuficiencia hepática y pancreática, mujeres en embarazo o en período de lactancia, fenitoína en caso de tratamiento de profilaxis, vacuna contra la fiebre amarilla, diabéticos insulín dependientes, depresión de la médula ósea.

Adicionalmente, la Sala considera que en el inserto se debe corregir la redacción y ajustarla a la información presentada en el anexo 1 con una traducción adecuada.

3.4.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.4.2.1. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509

Radicado : 20191027337

Fecha : 15/02/2019

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

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Nuevas indicaciones:

Keytruda® (Pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (nsccl, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan pd-l1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nsccl no escamoso, metastásico, sin aberraciones genómicas tumorales de egfr o alk.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nsccl escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con nsccl avanzado, cuyos tumores expresan pd-l1 con un $\geq 1\%$ ppt, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento,



periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas.

Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico. En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda.

El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad aguda del injerto contra huesped (gvhd, por sus siglas en inglés), incluyendo gvhd fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 012019
- Información para prescribir versión 012019

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda® (Pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (nsccl, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan pd-l1 con un ≥50% de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nsccl no escamoso, metastásico, sin aberraciones genómicas tumorales de egfr o alk.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nsccl escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con nsccl avanzado, cuyos tumores expresan pd-l1 con un ≥1% ppt, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Nuevas indicaciones

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma Urotelial

- Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación/grupo etario

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

- Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar Keytruda como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, Keytruda debe administrarse primero.

• Para los pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con Keytruda, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de Keytruda.
Hepatitis inmuno-mediada <u>Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla</u>	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0- 1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Keytruda, entonces Keytruda debe descontinuar permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el ULN pero < 10 veces el ULN, suspender tanto Keytruda como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces ULN o > 3 veces ULN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces ULN, suspender permanentemente tanto Keytruda como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa

Nuevas precauciones y advertencias

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3)

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

- Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

-

- Reacciones cutáneas severas

-

- En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

-

- Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

-

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	R	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
		Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	H	.5	.2	.1		
Hipertiroidismo	H	.4	.8	.1		
Neumonitis	N	.4	.3	.9	.3	.1
Colitis	C	.7	.4	.1	0.1	
Hepatitis	H	.7	.1	.4	0.1	
Hipofisitis	H	.6	.2	.3	0.1	
Nefritis*	N	.3	.1	.1	0.1	
Diabetes Mellitus Tipo 1	D	.2	0.1	.1	.1	

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.



Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

•	• uda	• Keytr	• umab	• Ipilim
	• 10 m	• g/Kg cada 2 o 3	• 3 mg/	• Kg cada 3 semanas
	• semanas	• n=55	• n=25	
	5		6	
• E	• odos los	• rado 3*	• odos los	• rado 3*
• ventos Adversos	• Grados	• (%)	• Grados	• (%)
	• (%)		• (%)	
• Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
• A	• 8	• 	• 0	•
• D	• 2	• 	• 	•
• olor de espalda				
• Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
• T	• 7	• 	• 	•
• os				
• Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
• V	• 1	• 	• 	•
• itiligo				

- * De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)



	Keytruda 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grado s (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grado s (%)	Gra do 3 * (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

- Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron Keytruda con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)



	Keytruda + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	En todos los grados*	Grados 3-4 (%)	En todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5
* Clasificado por NCI CTCAE v4.03				

Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Carcinoma de células renales

Terapia de combinación con axitinib

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron Keytruda y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron Keytruda en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces ULN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El sesenta y uno por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92



(84%) volvieron a someterse a tratamiento con Keytruda (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el ULN, y de los pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el ULN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de Keytruda. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.
Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

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 más maduros del estudio en curso KEYNOTE426, puesto que con lo allegado la mediana de sobrevida global no se ha alcanzado en el corte presentado para ninguno de los dos brazos.

Adicionalmente, la Sala solicita se explique por qué no utilizó un brazo comparador con la asociación pembrolizumab-sunitinib para evidenciar el real efecto aportado por el producto de la referencia a la terapia estandar en la indicación propuesta.

3.4.2.2. OPDIVO® 100 mg/ 10 ml

Expediente : 20091924
Radicado : 20181131240 / 20191002949 / 20191022809
Fecha : 08/02/2019
Interesado : Bristol Myers Squibb De Colombia S.A.

Composición:

Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100mg de Nivolumab

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Tratamiento adyuvante del melanoma

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio iib/iic y iv con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo (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 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

Carcinoma de células renales

Opdivo (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.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (scchn)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (scchn, por sus siglas en inglés) recurrente o

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Contraindicaciones: Opdivo (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto. **Precauciones y advertencias:** Opdivo (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 Opdivo. Opdivo 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 Opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Opdivo. **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 alcance respecto a la respuesta Auto No. 2018011971 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.2.4.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones para el producto de referencia.

Nuevas indicaciones

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

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.

Nueva sección:

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza el concepto hasta tanto se de respuesta a los

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

requerimientos realizados para el radicado 20191026739, teniendo en cuenta que la indicación incluye el uso de la asociación de estos dos principios activos.

3.4.2.3. YERVOY® 5 mg/ ml SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20031989
Radicado : 20191026739
Fecha : 14/02/2019
Interesado : Bristol Myers Squibb De Colombia S.A.

Composición:
Cada vial de 10mL contiene 50mg de Ipilimumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Yervoy® (Ipilimumab) está indicado para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico.

Contraindicaciones:
Contraindicaciones: Yervoy® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ipilimumab o a cualquier otro componente de Yervoy®

Advertencias y precauciones: Yervoy® puede producir reacciones adversas inmuno-mediadas severas y fatales, debido a la activación y proliferación de células t. Estas reacciones mediadas por inmunidad pueden comprometer cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas inmuno-mediadas más comunes son: enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía, y endocrinopatía. La mayoría de estas reacciones inmuno-mediadas se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, una minoría ocurrió semanas a meses después de discontinuar Yervoy®. Descontinúe Yervoy® permanentemente e inicie tratamiento con corticosteroide sistémico a dosis alta para las reacciones inmuno-mediadas severas.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones: Melanoma metastásico o no resecable

Yervoy® (Ipilimumab) está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no resecable.

Nueva sección:

Carcinoma avanzado de células renales

Yervoy® en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado con pronóstico intermedio o pobre que no han sido tratados previamente.

Nueva dosificación / grupo etario

Melanoma

Monoterapia:

La dosis recomendada de Yervoy®, administrado como monoterapia, es 3 mg/kg administrados en forma intravenosa durante 90 minutos, cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis.

Combinación:

La dosis recomendada de Yervoy®, administrado en combinación con nivolumab es la siguiente: Administrar nivolumab 1 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por Yervoy® el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de nivolumab, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leer la Información Completa sobre Prescripción para nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Nueva Sección:

Dosis recomendada para el RCC

La dosis recomendada de nivolumab en combinación con Yervoy® es nivolumab 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de Yervoy® 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Después de completar 4 dosis de la combinación, administrar nivolumab como monoterapia a 3 mg/kg cada 2 semanas, administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Consulte la Información Completa sobre Prescripción de nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Nuevas precauciones o advertencias

Yervoy® puede producir reacciones adversas inmuno-mediadas severas y fatales, debido a la activación y proliferación de células T. Estas reacciones inmunomediadas pueden comprometer cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas inmuno-mediadas más comunes son: enterocolitis / colitis, hepatitis, dermatitis/reacciones dérmicas (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), neuropatías, endocrinopatías y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares. En el caso que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben Yervoy® y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

La mayoría de estas reacciones inmuno-mediadas se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, una minoría ocurrió semanas a meses después de discontinuar Yervoy®. Descontinúe Yervoy® permanentemente e inicie tratamiento con corticosteroides sistémicos a dosis alta para las reacciones inmunomediadas severas.

Algunos de estos problemas pueden ocurrir con mayor frecuencia cuando se usa Yervoy® en combinación con nivolumab.

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, Yervoy® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Yervoy® en combinación con Nivolumab

Se puede producir: neumonitis, nefritis, encefalitis, reacciones a la infusión

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se presentaron en los pacientes que recibieron 3 mg/kg de Yervoy® fueron: fatiga, diarrea, prurito, erupción cutánea, y colitis.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con nivolumab más Yervoy®) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que revisado el estudio CA209214 en donde se encuentran resultados de ORR, OS y PFS con amplias diferencias entre el investigador y el comité independiente, se hace necesario que el interesado explique las razones de estas diferencias. Adicionalmente, explicar las razones por lo cual la PFS no tiene una diferencia estadística en la evaluación del comité independiente y su impacto con la OS.

3.4.2.4. INFANRIX HEXA (DPTA-HEPB-IPB-HIB)

Expediente : 19905376
Radicado : 20191012818
Fecha : 25/01/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada dosis de vacuna reconstituida de 0.5mL contiene no menos de 30UI de Toxoide diftérico, no menos de 40UI de Toxoide tetánico, 25mcg de antígenos de Bordetella pertussis, 25mcg de Hemaglutinina filamentosa, 8mcg de Pertactina, 10mcg de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante, 10mcg de conjugado de Haemophilus influenzae tipo B, 25mcg de (polirribosilribitol fosfato) conjugado al toxoide tetánico como proteína portadora aprox., 40UD de virus de la polio inactivado (cepa Mahoney) tipo 1, 8UD de virus de la polio inactivado (cepa MEF-1) tipo 2 y 32UD de (cepa Saukett) tipo 3.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión Inyectable

Indicaciones:

Para la inmunización activa de todos los lactantes a partir de los dos meses de edad, frente a difteria, tetanos, tosferina, hepatitis b, poliomielitis y haemophilus influenzae tipo b, puede darse también a infantes que han recibido una primera dosis de hepatitis b al nacimiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes o residuos. Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna antidiftérica, antitetánica, antitosferina, antihepatitis b, antipoliomielítica o contra la haemophilus influenzae tipo b (hib). Infanrix hexatm está contraindicada si el niño ha presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con componente antitosferina. En estas circunstancias la vacunación antitosferina se debe discontinuar y la serie de vacunación debe continuarse con las vacunas antidiftérica-antitetánica, antihepatitis b, antipoliomielítica inactivada y contra la haemophilus influenzae tipo b (hib).

Precauciones y advertencias: como con otras vacunas, se debe posponer la administración de infanrix hexatm en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación. la vacunación debe ir precedida por una revisión de la anamnesis (en particular respecto de las vacunaciones anteriores y la posible aparición de eventos adversos), y por un examen clínico. si se conoce de la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos, en relación temporal con una vacuna con componente antitosferina, deberá considerarse cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitosferina: temperatura $40,0^{\circ}\text{C}$ en las primeras 48 horas, no debida a otra causa identificable; colapso o estado similar al "shock" (episodio hipotónico hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación; llanto inconsolable, persistente de 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación; convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación. Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tosferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos. En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización antitosferina (pa, acelular o pw, célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antitosferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios. Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna. Infanrix hexatm se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes se puede producir hemorragia posterior a la administración intramuscular. Infanrix hexatm no debe bajo ninguna circunstancia, administrarse por vía intravascular o intradérmica. Infanrix hexatm contiene trazas de neomicina y polimixina. la vacuna se debe administrar con precaución a pacientes con hipersensibilidad conocida a estos antibióticos. infanrix hexatm no previene la infección causada por otros microorganismos patógenos aparte de corynebacterium diphtheriae, clostridium tetani, bordetella pertussis, el virus de la hepatitis b, virus de la polio o haemophilus influenzae tipo b. sin embargo, es de esperarse que la hepatitis d pueda prevenirse mediante la inmunización ya que la hepatitis d (causada por el agente delta) no ocurre en ausencia de la infección por hepatitis b. podría no obtenerse una respuesta inmunoprotectora en todos los vacunados. Los antecedentes de convulsiones febriles, los antecedentes familiares de convulsiones o el síndrome de muerte súbita del lactante (smsl) no constituyen contraindicaciones para la vacunación con infanrix hexatm. los vacunados con antecedentes de convulsiones febriles deberán ser vigilados estrechamente en caso de que se produzca un evento adverso de este tipo dentro de los 2 o 3 días posteriores a la vacunación. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (vih) no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos podría no obtenerse la respuesta inmunológica esperada. Puesto que el antígeno polisacárido capsular de hib se excreta en la orina, puede obtenerse un resultado positivo en orina en el plazo de 1 o 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otros análisis para confirmar la infección por hib durante este período. Datos limitados obtenidos en 169 lactantes prematuros indican que infanrix hexatm puede administrarse a niños prematuros. Sin embargo, podría observarse una respuesta inmune inferior, y hasta la fecha se desconoce el nivel de protección clínica. Cuando se administre la serie de vacunación primaria a lactantes prematuros de ? 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con antecedentes previos de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. Se ha reportado una alta incidencia de fiebre (>39,5 °c) en lactantes tratados con infanrix hexatm y prevnartm/prevenartm en comparación con aquellos que solo

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fueron tratados con la vacuna hexavalente. Se han observado mayores índices de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiporreactivo (hhe) con la administración concomitante de infanrix hexa™ y prevnar13™/prevenar 13™. Deberá iniciarse el tratamiento antipirético siguiendo las directrices locales de tratamiento. Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión GDS17/IP112 (7 noviembre de 2017)
- Información para prescribir versión GDS17/IP112 (7 noviembre de 2017)

Nuevas indicaciones

Infanrix hexa está indicada para la vacunación primaria y de refuerzo en bebés y niños contra la difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, poliomielitis y Haemophilus influenzae tipo b.

Nueva dosificación

Posología

El esquema de vacunación primaria consiste en dos o tres dosis (de 0,5 ml) que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Infanrix hexa™ puede considerarse para el refuerzo si la composición del antígeno es congruente con las recomendaciones oficiales.

Vacunación primaria	Vacunación de refuerzo	Consideraciones generales
Lactantes nacidos a término		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, se

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		debeLa dosis de refuerzo debe seradministrarse al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.
2 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debeLa dosis de refuerzo debe administrarse Cuando se administra una dosis de refuerzo entre los 11 y 13 meses de edad.
Lactantes prematuros nacidos después de las 24 semanas de gestación		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, La dosis de refuerzo debe administrarse al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.

El esquema PAI (Programa Ampliado de Inmunización) (a las 6, 10, 14 semanas de edad) solo podrá usarse si se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se administre una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento, podrá usarse Infanrix hexa™ como un reemplazo de las dosis suplementarias de la vacuna antihepatitis B a partir de las 6 semanas. Si se requiere una segunda dosis de vacuna antihepatitis B antes de esta edad, deberá usarse la vacuna antihepatitis B monovalente.

Deberán mantenerse medidas inmunoprolácticas establecidas localmente contra la hepatitis B.

En pruebas clínicas se han estudiado otras combinaciones de antígenos después de la vacunación primaria con Infanrix hexa™, y podrá usarse como dosis de refuerzo en: difteria, tétanos, tosferina acelular (DTPa); difteria, tétanos, tosferina acelular, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa+Hib); difteria, tétanos, tosferina acelular, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-VPI+Hib); y difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-VHB-VPI+Hib).

Nuevas precauciones y advertencias

Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Infanrix hexa™ en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La vacunación debe ir precedida por una revisión de la anamnesis (en particular respecto de las vacunaciones anteriores y la posible aparición de eventos adversos), y por un examen clínico.

Podría no obtenerse una respuesta inmunoprotectora en todos los vacunados. **Infanrix hexa™** no previene las infecciones causadas por otros microorganismos patógenos aparte de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, el virus de la hepatitis B, virus de la polio o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, es de esperarse que la hepatitis D pueda prevenirse mediante la inmunización, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no se produce en ausencia de la infección por hepatitis B.

Si se conoce de la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos, en relación temporal con una vacuna con componente antitosferina, deberá considerarse cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitosferina

- temperatura $\geq 40,0$ °C en las primeras 48 horas, no debida a otra causa identificable;
- colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- llanto inconsolable, persistente de ≥ 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación.

Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tosferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización antitosferina (Pa, acelular o Pw, célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna antitosferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infanrix hexa™ se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes se puede producir hemorragia posterior a la administración intramuscular.

La vacuna no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Los antecedentes de convulsiones febriles, los antecedentes familiares de convulsiones o el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) no constituyen contraindicaciones para la vacunación con Infanrix hexa™. Los vacunados con antecedentes de convulsiones febriles deberán ser vigilados estrechamente en caso de que se produzca un evento adverso de este tipo dentro de los 2 o 3 días posteriores a la vacunación.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa™ es coadministrada con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es más alto en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexa™ solo.

Se han observado mayores índices de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiporreactivo (hypotonic hyporesponsive episode, HHE) con la administración concomitante de Infanrix hexa™ y Prevenar 13.

Deberá iniciarse el tratamiento antipirético siguiendo las directrices locales de tratamiento.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Poblaciones especiales

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos podría no obtenerse la respuesta inmunológica esperada.

Datos clínicos indican que Infanrix hexa™ puede administrarse a lactantes prematuros, sin embargo, según lo previsto en esta población, se ha observado una respuesta inmune para algunos antígenos.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se administre la serie de vacunación primaria a lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con antecedentes previos de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en estos lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Interferencia con los análisis de laboratorio

Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, puede obtenerse un resultado positivo en orina en el plazo de 1 o 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otros análisis para confirmar la infección por Hib durante este período.

Nuevas reacciones adversas

- Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 16.000 pacientes.

Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones que contienen DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactogenicidad local y fiebre posterior a la vacunación de refuerzo con Infanrix hexaTM con respecto al ciclo primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$, Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$, Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$, Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$, Muy raras: $< 1/10.000$

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	pérdida del apetito
Trastornos siquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad, llanto anormal, inquietud
	Frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Somnolencia
	Muy raras	Convulsiones (con o sin fiebre)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos*
	Raras	Bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito*
	Raras	Sarpullido
	Muy raras	Dermatitis, urticaria*

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor, enrojecimiento, inflamación local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ≥ 38 °C, fatiga
	Frecuentes	Inflamación local en el sitio de inyección (> 5 mm)**, fiebre $>39,5$ °C, reacciones en el sitio de inyección, incluida induración
	Poco frecuentes	Inflamación difusa de la extremidad inyectada, que algunas veces compromete la articulación adyacente**

* Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron vacunas de células enteras en la vacunación primaria. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de las tasas de reportes poscomercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™/Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.

- Datos de poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la medicación se han reportado durante el período de farmacovigilancia.

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Raras	Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoideas)
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Colapso o estado tipo shock (episodio hipotónico hiporreactivo)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Apnea*[véase Advertencias y precauciones para apnea en lactantes prematuros (≤ 28 semanas de gestación)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Edema angioneurótico*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Raras	Reacciones de inflamación extensa, inflamación de toda la extremidad inyectada**, vesículas en el sitio de inyección

*Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en



comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de células enteras. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de los índices de post-comercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™/Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.

- Seguridad en lactantes prematuros

Infanrix hexa™ se ha administrado a más de 1000 lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 24 a 36 semanas) en estudios de vacunación primaria y a más de 200 lactantes prematuros como una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. En estudios comparativos, se han observado índices similares de síntomas tanto en lactantes prematuros como nacidos a término.

- Experiencia con la vacuna contra la hepatitis B:

Se han observado parálisis, neuropatía, encefalopatía, encefalitis meningitis, reacciones alérgicas tipo enfermedad del suero, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis y debilidad muscular durante el período de vigilancia post-comercialización después de la administración de la vacuna contra la hepatitis B de GlaxoSmithKline Biologicals en bebés y niños < 2 años. No se ha establecido la relación causal con la vacuna.

Nuevas interacciones

Infanrix hexa puede administrarse de forma concomitante con las vacunas antineumocócica conjugada, meningocócica (Men) C conjugada, MenACWY conjugada, MenB, contra el rotavirus, el sarampión, la rubeola y la varicela. Los datos no han demostrado interferencia clínica relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos individuales.

Cuando se coadministra Infanrix hexa con vacunas MenB y neumocócica conjugada, se presentaron resultados inconsistentes en los estudios para las respuestas al poliovirus tipo 2 inactivo y al antígeno 6B serotipo neumocócico conjugado, pero estos datos no sugieren interferencia clínica significativa.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es mayor en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexa solo (véase Advertencias y precauciones para obtener orientación sobre las vacunas antineumocócicas conjugadas).

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de los estudios clínicos indican mayor frecuencia de fiebre, dolor en el lugar de la inyección, pérdida de apetito, irritabilidad cuando se coadministra Infanrix hexa con la vacuna MenB y la vacuna neumocócica conjugada 7 valente.

Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes tratados con terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.

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:

Nuevas indicaciones

Infanrix hexa está indicada para la vacunación primaria y de refuerzo en bebés y niños contra la difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, poliomielitis y *Haemophilus influenzae* tipo B.

Nueva dosificación:

El esquema de vacunación primaria consiste en dos o tres dosis (de 0,5 ml) que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Infanrix hexa™ puede considerarse para el refuerzo si la composición del antígeno es congruente con las recomendaciones oficiales.

Vacunación primaria	Vacunación de refuerzo	Consideraciones generales
Lactantes nacidos a término		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.
2 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debeLa dosis de refuerzo debe administrarse Cuando se administra una dosis de refuerzo entre los 11 y 13 meses de edad.
Lactantes prematuros nacidos después de las 24 semanas de gestación		
3 dosis	Se debe dar	• Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	una dosis de refuerzo.	las dosis primarias. • Cuando se administra una dosis de refuerzo, La dosis de refuerzo debe administrarse al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.
--	------------------------	--

El esquema PAI (Programa Ampliado de Inmunización) (a las 6, 10, 14 semanas de edad) solo podrá usarse si se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se administre una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento, podrá usarse Infanrix hexa™ como un reemplazo de las dosis suplementarias de la vacuna antihepatitis B a partir de las 6 semanas. Si se requiere una segunda dosis de vacuna antihepatitis B antes de esta edad, deberá usarse la vacuna antihepatitis B monovalente.

Deberán mantenerse medidas inmunoprolácticas establecidas localmente contra la hepatitis B.

En pruebas clínicas se han estudiado otras combinaciones de antígenos después de la vacunación primaria con Infanrix hexa™, y podrá usarse como dosis de refuerzo en: difteria, tétanos, tosferina acelular (DTPa); difteria, tétanos, tosferina acelular, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa+Hib); difteria, tétanos, tosferina acelular, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-VPI+Hib); y difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-VHB-VPI+Hib).

Nuevas precauciones y advertencias

Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Infanrix hexa™ en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación.

La vacunación debe ir precedida por una revisión de la anamnesis (en particular respecto de las vacunaciones anteriores y la posible aparición de eventos adversos), y por un examen clínico.

Podría no obtenerse una respuesta inmunoprotectora en todos los vacunados. Infanrix hexa™ no previene las infecciones causadas por otros microorganismos patógenos aparte de Corynebacterium diphtheriae, Clostridium tetani, Bordetella pertussis, el virus de la hepatitis B, virus de la polio o Haemophilus influenzae tipo b. Sin embargo, es de esperarse que la hepatitis D pueda prevenirse mediante la inmunización, ya que la hepatitis D



(causada por el agente delta) no se produce en ausencia de la infección por hepatitis B.

Si se conoce de la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos, en relación temporal con una vacuna con componente antitosferina, deberá considerarse cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitosferina

- temperatura $\geq 40,0$ °C en las primeras 48 horas, no debida a otra causa identificable;
- colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- llanto inconsolable, persistente de ≥ 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación.

Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tosferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización antitosferina (Pa, acelular o Pw, célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna antitosferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Infanrix hexa™ se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes se puede producir hemorragia posterior a la administración intramuscular.

La vacuna no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Los antecedentes de convulsiones febriles, los antecedentes familiares de convulsiones o el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) no constituyen contraindicaciones para la vacunación con Infanrix hexa™. Los vacunados con

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedentes de convulsiones febriles deberán ser vigilados estrechamente en caso de que se produzca un evento adverso de este tipo dentro de los 2 o 3 días posteriores a la vacunación.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa™ es coadministrada con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es más alto en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexa™ solo.

Se han observado mayores índices de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiporreactivo (hypotonic hyporesponsive episode, HHE) con la administración concomitante de Infanrix hexa™ y Prevenar 13.

Deberá iniciarse el tratamiento antipirético siguiendo las directrices locales de tratamiento.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Poblaciones especiales

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos podría no obtenerse la respuesta inmunológica esperada.

Datos clínicos indican que Infanrix hexa™ puede administrarse a lactantes prematuros, sin embargo, según lo previsto en esta población, se ha observado una respuesta inmune variable para algunos antígenos.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria a lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con antecedentes previos de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en estos lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Interferencia con los análisis de laboratorio

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, puede obtenerse un resultado positivo en orina en el plazo de 1 o 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otros análisis para confirmar la infección por Hib durante este periodo.

Nuevas reacciones adversas

- Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 16.000 pacientes.

Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones que contienen DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactogenicidad local y fiebre posterior a la vacunación de refuerzo con Infanrix hexa™ con respecto al ciclo primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$, Frecuentes: $\geq 1/100$ y $<1/10$, Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $<1/100$, Raras: $\geq 1/10.000$ y $<1/1000$, Muy raras: $< 1/10.000$

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	pérdida del apetito
Trastornos siquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad, llanto anormal, inquietud
	Frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Somnolencia
	Muy raras	Convulsiones (con o sin fiebre)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos*
	Raras	Bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito*
	Raras	Sarpullido
	Muy raras	Dermatitis, urticaria*

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor, enrojecimiento, inflamación local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ≥ 38 °C, fatiga
	Frecuentes	Inflamación local en el sitio de inyección (> 5 mm)**, fiebre $>39,5$ °C, reacciones en el sitio de inyección, incluida induración
	Poco frecuentes	Inflamación difusa de la extremidad inyectada, que algunas veces compromete la articulación adyacente**

* Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron vacunas de células enteras en la vacunación primaria. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de las tasas de reportes poscomercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™/Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.

- Datos de poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la medicación se han reportado durante el período de farmacovigilancia.

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Raras	Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoideas)
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Colapso o estado tipo shock (episodio hipotónico hiporreactivo)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Apnea*[véase Advertencias y precauciones para apnea en lactantes prematuros (≤ 28 semanas de gestación)]
Trastornos de la piel y del tejido	Raras	Edema angioneurótico*

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



subcutáneo		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Raras	Reacciones de inflamación extensa, inflamación de toda la extremidad inyectada**, vesículas en el sitio de inyección

***Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.**

**** Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de células enteras. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.**

***** El análisis de los índices de post-comercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ y Prevnar 13™/Prevenar 13™ con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa™ solo.**

- **Seguridad en lactantes prematuros**

Infanrix hexa™ se ha administrado a más de 1000 lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 24 a 36 semanas) en estudios de vacunación primaria y a más de 200 lactantes prematuros como una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. En estudios comparativos, se han observado índices similares de síntomas tanto en lactantes prematuros como nacidos a término.

- **Experiencia con la vacuna contra la hepatitis B:**

Se han observado parálisis, neuropatía, encefalopatía, encefalitis meningitis, reacciones alérgicas tipo enfermedad del suero, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis y debilidad muscular durante el período de vigilancia post-comercialización después de la administración de la vacuna contra la hepatitis B de GlaxoSmithKline Biologicals en bebés y niños < 2 años. No se ha establecido la relación causal con la vacuna.

Nuevas interacciones

Infanrix hexa puede administrarse de forma concomitante con las vacunas antineumocócica conjugada, meningocócica (Men) C conjugada, MenACWY

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



conjugada, MenB, contra el rotavirus, el sarampión, la rubeola y la varicela. Los datos no han demostrado interferencia clínica relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos individuales.

Cuando se coadministra Infanrix hexa con vacunas MenB y neumocócica conjugada, se presentaron resultados inconsistentes en los estudios para las respuestas al poliovirus tipo 2 inactivo y al antígeno 6B serotipo neumocócico conjugado, pero estos datos no sugieren interferencia clínica significativa.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es mayor en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexa solo.

Los datos de los estudios clínicos indican mayor frecuencia de fiebre, dolor en el lugar de la inyección, pérdida de apetito, irritabilidad cuando se coadministra Infanrix hexa con la vacuna MenB y la vacuna neumocócica conjugada 7 valente.

Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes tratados con terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS17/IPI12 (7 noviembre de 2017) y la información para prescribir versión GDS17/IPI12 (7 noviembre de 2017).

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. NIMENRIX

Expediente : 20051113
Radicado : 20191025789
Fecha : 13/02/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada dosis de 0.5mL (después de reconstituido el polvo) contiene 5mcg de polisacarido de Neisseria meningitidis grupo A*, 5mcg de polisacarido de Neisseria meningitidis grupo C*, 5mcg de polisacarido de Neisseria meningitidis grupo W-135*

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y 5mcg de polisacárido de neisseria meningitidis grupo Y * (*conjugados con proteína transportadora de toxoide tetánico 44 mcg).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis.

Contraindicaciones:

Nimenrix® no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes incluidos en la vacuna.

Nuevas advertencias y precauciones:

Nimenrix® no debe administrarse por vía intravascular, intradérmica ni subcutánea bajo ninguna circunstancia.

Conforme a las buenas prácticas clínicas, la vacunación debe ser precedida por una revisión de la historia clínica (especialmente en relación con vacunaciones previas y la posible aparición de efectos no deseados) y un examen clínico.

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponibilidad inmediata de atención médica y supervisión adecuada en caso de que surja una reacción anafiláctica infrecuente después de administrar la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de nimenrix® debe posponerse en los sujetos que padecen de una enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe ser motivo para aplazar la vacunación.

Puede producirse un síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se implementen los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, se debe tener precaución al administrar nimenrix® a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos sujetos puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nimenrix® generará protección únicamente contra los serogrupos A, C, Y y W-135 de neisseria meningitidis. La vacuna no protegerá contra otros serogrupos de esta bacteria.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

En los pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor o los pacientes con inmunodeficiencia, es posible que no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

No se han evaluado la seguridad ni la inmunogenicidad en pacientes con sensibilidad aumentada a infecciones meningocócicas a causa de afecciones como las deficiencias terminales del complemento y la asplenia anatómica o funcional. Es posible que en estas personas no se obtenga una respuesta inmunitaria adecuada.

Si bien nimenrix® contiene el toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye a la inmunización contra el tétanos.

En niños de 12-23 meses, se ha evaluado la persistencia de anticuerpos durante un período de hasta 5 años después de la vacunación. De forma similar que el comparador monovalente men c, se ha observado una disminución de los títulos de anticuerpos con el transcurso del tiempo. Si bien se desconoce la relevancia clínica del descenso de los títulos de anticuerpos, en individuos vacunados como es el caso de niños de 12-23 meses y el resto con alto riesgo de exposición a enfermedad meningocócica causada por los serogrupos A, C, W-135 e Y, se podría considerar una dosis de refuerzo.

Se ha observado un descenso más rápido de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero contra mena que contra otros serogrupos (C, W-135, Y) cuando se utiliza el complemento humano en el análisis.

Se debe considerar la posibilidad de administrar una dosis de refuerzo de nimenrix® a aquellos individuos con especial riesgo de exposición a mena y que hayan recibido una primera dosis de nimenrix® hace más de un año.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos disponibles indican que una dosis de refuerzo induciría una respuesta inmunitaria anamnésica a los cuatro serogrupos meningocócicos presentes en la vacuna.

En la actualidad, existe muy poca información disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo de nimenrix®.

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

- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión basada en CDS v14.0 del 28 de Septiembre de 2018
- Información para prescribir versión basada en CDS v14.0 del 28 de Septiembre de 2018

Nueva dosificación/grupo etario

Posología y Administración.

Lactantes a partir de 6 semanas a menos de 6 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 3 dosis (0.5 ml cada una). La serie primaria para lactantes consiste en 2 dosis, con la primera dosis administrada a partir de las 6 semanas de edad y con un intervalo de 2 meses entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis (refuerzo) a los 12 meses de edad (ver “efectos Farmacodinámicos”).

Lactantes no vacunados desde 6 meses a 12 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 2 dosis (0,5 ml cada una) con la primera dosis administrada a partir de los 6 meses de edad y la segunda dosis (refuerzo) recomendada a los 12 meses de edad con un intervalo mínimo de al menos 2 meses entre las dosis

Individuos desde los 12 Meses de Edad.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe administrar una dosis única de 0,5 ml

Nimenrix puede administrarse como dosis de refuerzo a individuos que han recibido vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugadas o simples.

Nimenrix debe ser usado de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

Poblaciones especiales

Individuos que posean condiciones subyacentes que los predispongan a infección meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como enfermedad de células falciformes) pueden recibir al menos una dosis de Nimenrix.

Nuevas precauciones y advertencias

Enfermedad Intercurrente.

Síncope.

Trombocitopenia y Trastornos de la Coagulación.

Inmunodeficiencia.

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Personas con ciertas deficiencias del complemento y personas que estén recibiendo tratamiento que inhiba la activación de la vía terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) se encuentran en un riesgo más alto de enfermedad invasiva causada por el polisacárido Meningocócico serogrupos A, C, W-135 e Y, incluso si ellos desarrollan anticuerpos después de la vacunación con Nimenrix.

Poblaciones especiales.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad de un número limitado de pacientes con mayor susceptibilidad de padecer una infección meningocócica debido a afecciones tales como asplenia funcional o anatómica (como enfermedad de células falciformes).

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Protección contra la Enfermedad Meningocócica.

Respuesta Inmune en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses.

Un mes posterior a la vacunación, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron respuestas de rSBA a los grupos A, C, W-135 e Y similares después de una dosis de Nimenrix o después de dos dosis de Nimenrix administradas con intervalos de dos meses. Un año después de la vacunación, las respuestas rSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares tanto en el grupo de una como en el de dos dosis.

Medido con un ensayo bactericida en suero utilizando complemento humano (hSBA), 1 mes después de la vacunación, las respuestas a los grupos W-135 e Y fueron menores después de una dosis única que después de 2 dosis administradas con dos meses de diferencia, mientras que las respuestas a los grupos A y C fueron similares en los dos grupos (ver "Efectos farmacodinámicos"). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Si se espera que un niño pequeño tenga un riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 e Y, se puede considerar la administración de una segunda dosis después de un intervalo de 2 meses. En el año posterior a la vacunación, las respuestas de hSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares en los grupos de una y dos dosis. Persistencia de Valores de Anticuerpos Bactericidas en Suero.

Nuevas reacciones adversas

Datos de Ensayos Clínicos.

El perfil de seguridad presentado en la tabla se basa en dos conjuntos de datos:

Reacciones Adversas Localizadas y generales.

En un estudio separado para lactantes, 554 lactantes fueron preparados con 1 o 3 dosis de Nimenrix y 508 recibieron dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las reacciones adversas locales y generales en este estudio fueron similares en frecuencia al estudio más grande para lactantes.

En el grupo etario de 12-14 meses que recibió 2 dosis de Nimenrix suministradas con 2 meses de diferencia, la primera y la segunda dosis fueron asociadas con una reactogenicidad local y sistémica similar.

En un estudio clínico adicional de sujetos de la misma edad que se encontraban tanto saludables como en un riesgo alto de enfermedad meningocócica debido a asplenia funcional o anatómica (como aquellos con enfermedad de células falciformes), el perfil de seguridad de Nimenrix en niños y adolescentes en riesgo fue generalmente similar al observado en la población no asplénica.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El grupo etario de 2 a 5 años informó reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (irritabilidad, pérdida del apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos etarios de 6 a 10, 11 a 17 y ≥ 18 años de edad, se informaron reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

En un estudio clínico de sujetos de 11 a 25 años a los que se les administro conjuntamente con Nimenrix y Tdap o que se les administro las vacunas por separado, las reacciones locales (dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento e hinchazón) y reacciones generales (fatiga y cefalea) ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos y en los sujetos del análisis agrupado (muy frecuente). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) ocurrieron con mayor frecuencia (muy común) y la fiebre se produjo con menor frecuencia (común) en comparación con los sujetos en el análisis agrupado, pero ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administraron las vacunas y sujetos que recibieron las vacunas por separado en el estudio.

En un estudio clínico con sujetos femeninos de 9 a 25 años de edad, las reacciones locales (dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Nimenrix) y las reacciones generales (dolor de cabeza, fiebre y fatiga) ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administro Nimenrix, Tdap y HPV2 y en sujetos que recibieron Nimenrix solo, como lo hicieron en sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y mialgias ocurrieron con una frecuencia similar en los 2 grupos, pero con mayor frecuencia que en el análisis agrupado (muy común), al igual que la reacción general de erupción (común).

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición.

Trastornos Psiquiátricos.

Trastornos del Sistema Nervioso.

Trastornos Gastrointestinales.

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Datos Posteriores a la Comercialización.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Nuevas interacciones

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y *Haemophilus influenzae* de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.

Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o *Haemophilus influenzae* de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

En pacientes con edades entre 9 y 25 años Nimenrix puede ser administrado concomitantemente con vacuna bivalente del virus del papiloma humano [Tipo 16 y 18], (HPV2) recombinante.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA ≥ 8 por cada grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones más bajas de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Un mes después de la coadministración con toxoide tetánico combinado, toxoide reducido de difteria y vacuna contra tos ferina acelular, adsorbida (Tdap), en sujetos con edades de 9 a 25 años, se observaron GMC's menores para cada antígeno de

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tos ferina (toxoides ferina [PT], hemaglutinina filamentosa [FHA] y peractina [PRN]). Más del 98% de los sujetos tenían concentraciones de anti-PT, FHA o PRN por encima de los umbrales de corte de los ensayos. La relevancia clínica de estas observaciones es desconocida. No hubo un impacto de la coadministración en las respuestas inmunes a Nimenrix o los antígenos del tétano o difteria incluidos en Tdap. Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección.

Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

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

- **Modificación de dosificación/ grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión basada en CDS v14.0 del 28 de Septiembre de 2018**
- **Información para prescribir versión basada en CDS v14.0 del 28 de Septiembre de 2018**

Nueva dosificación/grupo etario

Lactantes a partir de 6 semanas a menos de 6 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 3 dosis (0.5 ml cada una). La serie primaria para lactantes consiste en 2 dosis, con la primera dosis administrada a partir de las 6 semanas de edad y con un intervalo de 2 meses entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis (refuerzo) a los 12 meses de edad.

Lactantes no vacunados desde 6 meses a 12 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 2 dosis (0,5 ml cada una) con la primera dosis administrada a partir de los 6 meses de edad y la segunda

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis (refuerzo) recomendada a los 12 meses de edad con un intervalo mínimo de al menos 2 meses entre las dosis

Individuos desde los 12 Meses de Edad.

Se debe administrar una dosis única de 0,5 ml

Nimenrix puede administrarse como dosis de refuerzo a individuos que han recibido vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugadas o simples.

Nimenrix debe ser usado de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

Poblaciones especiales

Individuos que posean condiciones subyacentes que los predispongan a infección meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como enfermedad de células falciformes) pueden recibir al menos una dosis de Nimenrix.

Nuevas precauciones y advertencias

Enfermedad Intercurrente.

Síncope.

Trombocitopenia y Trastornos de la Coagulación.

Inmunodeficiencia.

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Personas con ciertas deficiencias del complemento y personas que estén recibiendo tratamiento que inhiba la activación de la vía terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) se encuentran en un riesgo más alto de enfermedad invasiva causada por el polisacárido Meningocócico serogrupos A, C, W-135 e Y, incluso si ellos desarrollan anticuerpos después de la vacunación con Nimenrix.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad de un número limitado de pacientes con mayor susceptibilidad de padecer una infección meningocócica debido a afecciones tales como asplenia funcional o anatómica (como enfermedad de células falciformes).

Protección contra la Enfermedad Meningocócica.

Respuesta Inmune en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses.

Un mes posterior a la vacunación, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron respuestas de rSBA a los grupos A, C, W-135 e Y similares después de una dosis de Nimenrix o después de dos dosis de Nimenrix administradas con intervalos de dos meses. Un año después de la vacunación, las respuestas rSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares tanto en el grupo de una como en el de dos dosis.

Medido con un ensayo bactericida en suero utilizando complemento humano (hSBA), 1 mes después de la vacunación, las respuestas a los grupos W-135 e Y fueron menores después de una dosis única que después de 2 dosis administradas con dos meses de diferencia, mientras que las respuestas a los grupos A y C fueron similares en los dos grupos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Si se espera que un niño pequeño tenga un riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 e Y, se puede considerar la administración de una segunda dosis después de un intervalo de 2 meses. En el año posterior a la vacunación, las respuestas de hSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares en los grupos de una y dos dosis.

Persistencia de Valores de Anticuerpos Bactericidas en Suero.

Nuevas reacciones adversas

Datos de Ensayos Clínicos.

El perfil de seguridad presentado en la tabla se basa en dos conjuntos de datos: Reacciones Adversas Localizadas y generales.

El un estudio separado para lactantes, 554 lactantes fueron preparados con 1 o 3 dosis de Nimenrix y 508 recibieron dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las reacciones adversas locales y generales en este estudio fueron similares en frecuencia al estudio más grande para lactantes.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el grupo etario de 12-14 meses que recibió 2 dosis de Nimenrix suministradas con 2 meses de diferencia, la primera y la segunda dosis fueron asociadas con una reactogenicidad local y sistémica similar.

En un estudio clínico adicional de sujetos de la misma edad que se encontraban tanto saludables como en un riesgo alto de enfermedad meningocócica debido a asplenia funcional o anatómica (como aquellos con enfermedad de células falciformes), el perfil de seguridad de Nimenrix en niños y adolescentes en riesgo fue generalmente similar al observado en la población no asplénica.

El grupo etario de 2 a 5 años informó reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (irritabilidad, pérdida del apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos etarios de 6 a 10, 11 a 17 y ≥ 18 años de edad, se informaron reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

En un estudio clínico de sujetos de 11 a 25 años a los que se les administro conjuntamente con Nimenrix y Tdap o que se les administro las vacunas por separado, las reacciones locales (dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento e hinchazón) y reacciones generales (fatiga y cefalea) ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos y en los sujetos del análisis agrupado (muy frecuente). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) ocurrieron con mayor frecuencia (muy común) y la fiebre se produjo con menor frecuencia (común) en comparación con los sujetos en el análisis agrupado, pero ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administraron las vacunas y sujetos que recibieron las vacunas por separado en el estudio.

En un estudio clínico con sujetos femeninos de 9 a 25 años de edad, las reacciones locales (dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Nimenrix) y las reacciones generales (dolor de cabeza, fiebre y fatiga) ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administro Nimenrix, Tdap y HPV2 y en sujetos que recibieron Nimenrix solo, como lo hicieron en sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y mialgias ocurrieron con una frecuencia similar en los 2 grupos, pero con mayor frecuencia que en el análisis agrupado (muy común), al igual que la reacción general de erupción (común).

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición.
Trastornos Psiquiátricos.
Trastornos del Sistema Nervioso.
Trastornos Gastrointestinales.
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo.
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo.
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Datos Posteriores a la Comercialización.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Nuevas interacciones

En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y *Haemophilus influenzae* de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.

Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o *Haemophilus influenzae* de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

En pacientes con edades entre 9 y 25 años Nimenrix puede ser administrado concomitantemente con vacuna bivalente del virus del papiloma humano [Tipo 16 y 18], (HPV2) recombinante.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA).

Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA ≥ 8 por cada grupo (A, C,

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones más bajas de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Un mes después de la coadministración con toxoide tetánico combinado, toxoide reducido de difteria y vacuna contra tos ferina acelular, adsorbida (Tdap), en sujetos con edades de 9 a 25 años, se observaron GMC's menores para cada antígeno de tos ferina (toxoide tos ferina [PT], hemaglutinina filamentosa [FHA] y peractina [PRN]). Más del 98% de los sujetos tenían concentraciones de anti-PT, FHA o PRN por encima de los umbrales de corte de los ensayos. La relevancia clínica de estas observaciones es desconocida. No hubo un impacto de la coadministración en las respuestas inmunes a Nimenrix o los antígenos del tétano o difteria incluidos en Tdap.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección. Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

3.5.2. PRIVIGEN 10% (2,5g/25ml)
PRIVIGEN 10% (5g/50ml)
PRIVIGEN 10% (10g/100ml)
PRIVIGEN 10% (20g/200ml)

Expediente : 20014505 / 20014504 / 20014500 / 20014501

Radicado :

20181145257 / 20191009454

20181145260 / 20191009452

20181145263 / 20191009456

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

20181145268 / 20191009451

Fecha : 21/01/2019

Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada vial contiene proteína humana (inmunoglobulina g (IGG) >98%) distribución de las subclases de IGG (valores promedio): IGG1 67,8%, IGG2 28,7%, IGG3 2,3%, IGG4 1,2% el contenido máximo de IGA es de 0,625 MG.)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

1. Terapia de reemplazo en:

* Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:

- agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
- inmunodeficiencia común variable
- inmunodeficiencia combinada grave
- síndrome de wiskott aldrich

* Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.
o niños con sida congénito e infecciones recurrentes.

2. Inmunomodulación:

- Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de guillain barré
- Enfermedad de kawasaki
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) en adultos.

3. Alotrasplante de médula ósea

Contraindicaciones:

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias

Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, particularmente, en casos muy raros de deficiencia de iga, donde el paciente presenta anticuerpos contra la iga.

Hiperprolinemia tipo i o ii. Hiperprolonemia es una enfermedad muy rara, que afecta solamente a unas cuantas familias a nivel mundial.

Advertencias y precauciones

Determinados efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada en la sección "dosis/administración: método de administración" y debe seguirse estrictamente. Los pacientes deben ser observados y monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo durante el periodo de infusión y de ahí en adelante.

Ciertas reacciones adversas podrán aparecer más frecuentemente:

- en caso de alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de iga,
- en pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, o, en casos raros, por cambio de otro producto de inmunoglobulina humana normal, o por reinicio del tratamiento después de un descanso prolongado.

A menudo es posible evitar complicaciones potenciales si se garantiza que:

- los pacientes no tengan sensibilidad a la inmunoglobulina humana normal, mediante una infusión inicial lenta del producto (0.3 ml/kg pc/h);
- durante la infusión los pacientes sean monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo. Especialmente, en pacientes que reciban inmunoglobulina humana normal por primera vez, o sean transferidos de otro producto a base de inmunoglobulina, o al reinicio del tratamiento después de un reposo prolongado, se debe realizar un monitoreo durante la primera infusión y una hora después, a fin de detectar posibles efectos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados como mínimo durante 20 minutos después de la administración.

Si se presenta una reacción adversa se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpirla completamente. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sí ocurren síntomas de shock, se deberá implementar el tratamiento médico estándar.

Las dosis más altas pueden estar asociadas con un aumento en la tasa de eventos adversos. Por lo tanto, debe buscarse la más baja dosis efectiva para cada paciente y establecer cuidadosamente la rutina de monitoreo.

En todos los pacientes, la administración de igiv requiere una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión.

Hipersensibilidad

Son raras las reacciones de hipersensibilidad genuinas. Pueden ocurrir en los pacientes con anticuerpos anti-iga. La igiv no está indicada para pacientes con deficiencia selectiva de iga, donde esta es la única anomalía preocupante.

Raras veces puede suceder que la inmunoglobulina humana normal cause un descenso de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían anteriormente tolerado el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Anemia hemolítica

Los productos de igiv pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (gr) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con igiv, debido a una mayor captación de gr. Rara vez se ha informado hemólisis con el uso de productos de igiv con una mediana de titulación de anti-a ? 1:16 (medida mediante la prueba de aglutinación directa según la farm. Eur.). El proceso de fabricación de privigen incluye un paso de cromatografía de inmunoafinidad (iac, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente anticuerpos sanguíneos de los grupos a y b (isoaglutininas a y b) que resultan en una mediana de titulación anti-a de 1:8 y anti-b de 1:4.

No se dispone de datos clínicos de privigen producido con iac.

Se han producido casos aislados de disfunción/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis o de coagulación intravascular diseminada que en algunos casos han provocado la muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se trata de una sola administración o de si se divide

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en varios días; y grupo sanguíneo a, b o ab (grupo sanguíneo distinto de 0) y un estado inflamatorio subyacente. Como este evento fue reportado comúnmente en pacientes con grupo sanguíneo a, b o ab (grupo sanguíneo distinto de 0) que reciben dosis altas para indicaciones distintas a una inmunodeficiencia primaria (idp), se recomienda una mayor vigilancia.

La hemólisis se ha descrito en raras ocasiones en pacientes que siguen una terapia de reemplazo para una inmunodeficiencia primaria.

Se debe controlar a los destinatarios de igiv para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante una infusión de igiv o después de ésta, el médico encargado del tratamiento puede considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con igiv (ver también la sección "efectos no deseados").

Síndrome de meningitis aséptica

Se han descrito casos de aparición del síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con igiv. No obstante, la suspensión de dicho tratamiento ha dado lugar a la remisión de dicho síndrome en el plazo de unos días sin dejar secuelas. El síndrome suele comenzar entre varias horas y 2 días después del tratamiento con igiv. Los estudios del líquido cefalorraquídeo dan con frecuencia resultados positivos de pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteínas hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se da con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento de altas dosis de igiv (2 g/kg).

Tromboembolismo

Hay evidencia clínica de una relación entre la administración de igiv y los eventos tromboembólicos, tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral (incluida la derrame), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos se deben probablemente a un aumento relativo de la viscosidad sanguínea cuando se usan inmunoglobulinas en pacientes con riesgo. Por lo tanto, se recomienda actuar con especial precaución al recetar e infundir inmunoglobulina intravenosa a pacientes con sobrepeso y a pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios tromboembólicos (por ej., edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, enfermedades trombofílicas congénitas o adquiridas, inmovilización durante periodos prolongados, hipovolemia grave, enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre).

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, la velocidad de la infusión y la dosificación de los productos de igiv deberán ser lo más bajas que sea posible.

Insuficiencia renal aguda

En pacientes bajo terapia intravenosa con inmunoglobulina se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. En la mayoría de los casos se identificaron factores de riesgo tales como una insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicación concomitante nefrotóxica o edad superior a 65 años.

En caso de trastorno de la función renal se debe considerar la suspensión de la igiv. Aunque los informes sobre trastornos de la función renal y la insuficiencia renal aguda se han relacionado con la administración de muchos productos de igiv autorizados que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, la proporción de productos que contienen sacarosa como estabilizante fue desproporcionadamente alta. Por lo tanto, en pacientes con riesgo se debe considerar el uso de preparados de igiv exentos de sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, la velocidad de infusión y la dosificación de los productos de igiv deberán ser las más bajas posibles.

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (trali)

En casos muy raros, puede producirse un edema pulmonar no cardiogénico tras el tratamiento con productos a base de igiv, incluido privigen. La trali se caracteriza por dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Por lo general, los síntomas se manifiestan entre 1 y 6 horas de la administración del tratamiento.

Supervise a los pacientes en busca de reacciones pulmonares adversas. Las trali podrán tratarse utilizando la terapia de oxígeno con un soporte ventilatorio adecuado.

Seguridad del patógeno

Privigen es fabricado de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones que pudieran resultar de la utilización de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, se incluye la selección de los donadores, las pruebas realizadas en donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección y la introducción de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/remoción de virus (ver también la sección "propiedades/efectos"). Sin embargo, no puede excluirse completamente la

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posibilidad de transmisión de agentes infecciosos, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Esto también es válido en el caso de cualquier virus desconocido o emergente y otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el de la inmunodeficiencia humana (vih), el de la hepatitis b (vhb) y el de la hepatitis c (vhc), y para los virus sin envoltura como el de la hepatitis a (vha) y el parvovirus b19.

La experiencia clínica demuestra que no hay transmisión de infecciones de hepatitis a o del parvovirus b19 por inmunoglobulinas, y además se asume que el contenido de anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad viral.

Se recomienda tomar nota del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre privigen, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Contenido de sodio

Privigen es, en esencia, un producto sin sodio (tiene un contenido bajo de sodio ? 1 mmol/l).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de datos clínicos controlados sobre la administración de privigen a mujeres embarazadas, por lo cual en estos casos se debe actuar con precaución. Los productos de igiv han mostrado que pueden atravesar la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre.

Sin embargo, la prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, sobre el feto ni el recién nacido.

No se encontraron signos de toxicidad directa o indirecta, con efectos sobre el embarazo, así como, sobre el desarrollo embrionario y fetal en estudios experimentales con el excipiente l-prolina realizados en animales.

Lactancia

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos cuya vía de entrada son las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir o utilizar máquinas puede verse alterada por algunas de las reacciones adversas que se asocian a pivigen. Los pacientes que presenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018014460, 2018014463, 2018014462, 2018014461 emitido mediante Acta No 14 de 2018, numeral 3.2.8.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 6 Basada en CCSI Versión 6.0, Agosto de 2017

Nueva dosificación:

Dosis

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación. En terapia de reemplazo se puede necesitar individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. Los siguientes regímenes de dosificación se dan como guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosificación deberá alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 5 a 6 g/l. Se requiere de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que el equilibrio ocurra. La dosis de inicio recomendada es

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0.4 a 0.8 g/kg de peso corporal (pc), seguida de por lo menos 0.2 g/kg pc cada 3-4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel mínimo de 5 a 6 g/l es del orden de 0.2 a 0.8 g/kg pc/ mes. El intervalo de dosis cuando el estado estacionario ha sido alcanzado varía de 3 a 4 semanas. Los niveles mínimos deberán medirse a fin de ajustar la dosis e intervalo de dosis.

Terapia de reemplazo en mieloma o en leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia de reemplazo en niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g/kg pc cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica inmunológica

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8 a 1 g/kg pc en el día uno, que se puede repetir una vez dentro de los 3 días o, 0.4 g/kg pc diariamente por 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si ocurre una recaída (ver también la sección «Propiedades/Efectos»).

Síndrome de Guillain-Barré

0.4 g/kg pc/día durante 5 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

Deben administrarse de 1.6 a 2.0 g/kg pc en dosis divididas por 2 a 5 días, o 2.0 g/kg pc como dosis única. Los pacientes deberán recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

- La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El tratamiento a largo plazo durante 25 semanas depende de la respuesta del paciente a la terapia de mantenimiento. La dosis de mantenimiento eficaz más baja y el régimen de dosificación son para ajustarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Alotrasplante de médula ósea

El tratamiento con inmunoglobulina humana puede emplearse como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de infecciones y



para la prevención de la reacción del injerto contra el huésped, la dosificación debe ajustarse individualmente.

Habitualmente, la dosis inicial es de 0.5 g/kg pc/semana, comenzando siete días antes del trasplante. El tratamiento se continúa hasta 3 meses después del trasplante. En caso de persistir el déficit de producción de anticuerpos se recomienda una dosis de 0.5 g/kg pc/mes hasta que los niveles de anticuerpos de IgG regresen a la normalidad.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones	Dosis	Intervalos entre inyecciones
Terapia de reemplazo en Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: 0.4–0.8 g/kg pc después: 0.2–0.8 g/kg pc	cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 5–6 g/l
Síndromes de inmunodeficiencia secundaria	0.2–0.4 g/kg pc	cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 4–6 g/l
Niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes	0.2–0.4 g/kg pc	cada 3–4 semanas
Inmunomodulación Púrpura trombocitopénica inmunológica	0.8 -1 g/kg pc	el primer día; la terapia se puede repetir una vez en el término de 3 días
Síndrome de Guillain-Barré	0 0.4 g/kg pc/día 0.4 g/kg pc /día	durante 2–5 días durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1.6-2 g/kg pc 0 2 g/kg pc	distribuido en varias dosis durante 2-5 días, en combinación con ácido acetilsalicílico como dosis única en combinación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)	dosis inicial: 2 g/kg pc • dosis de mantenimiento: 1 g/kg pc	• en dosis divididas durante 2-5 días • • cada 3 semanas durante 1-2 días
Alotrasplante de médula ósea – Tratamiento de infecciones y prevención de la reacción del injerto contra el huésped	0.5 g/kg pc	semanalmente, desde 7 días antes hasta 3 meses después del trasplante
– Déficit persistente de producción de anticuerpos	0.5 g/kg pc	mensualmente hasta la normalización del nivel de anticuerpos

pc = peso corporal

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso del producto en niños

En el estudio fundamental de fase III que se realizó en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n=80), se trató a 19 pacientes de entre 3 y 11 años de edad y a 15 pacientes de entre 12 y 18 años de edad. En un estudio de extensión realizado en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n=55), se trató a 13 pacientes de edades comprendidas entre 3 y 11 años y a 11 pacientes de edades comprendidas entre 12 y 18 años.

En un estudio clínico con 57 pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica crónica, se trató a 2 pacientes pediátricos (de 15 y 16 años de edad). No se necesitó ajuste de dosis para niños en ninguno de estos tres estudios.

Los reportes de la bibliografía indican que las inmunoglobulinas intravenosas son eficaces en niños con PDIC. Sin embargo, no hay datos disponibles acerca de Privigen al respecto.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, particularmente, en casos muy raros de deficiencia de IgA, donde el paciente presenta anticuerpos contra la IgA.

Nuevas precauciones y advertencias

Determinados efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada en la sección «Dosis/Administración: Método de administración» y debe seguirse estrictamente. Los pacientes deben ser observados y monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo durante el periodo de infusión y de ahí en adelante.

Ciertas reacciones adversas podrán aparecer más frecuentemente:

- en caso de alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA,
- en pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, o, en casos raros, por cambio de otro producto de inmunoglobulina humana normal, o por reinicio del tratamiento después de un descanso prolongado.

A menudo es posible evitar complicaciones potenciales si se garantiza que:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- los pacientes no tengan sensibilidad a la inmunoglobulina humana normal, mediante una infusión inicial lenta del producto (0.3 ml/kg pc/h);
- durante la infusión los pacientes sean monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo. Especialmente, en pacientes que reciban inmunoglobulina humana normal por primera vez, o sean transferidos de otro producto a base de inmunoglobulina, o al reinicio del tratamiento después de un reposo prolongado, se debe realizar un monitoreo durante la primera infusión y una hora después, a fin de detectar posibles efectos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados como mínimo durante 20 minutos después de la administración.

Si se presenta una reacción adversa se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpirla completamente. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Sí aparecieran síntomas de shock, se deberá implementar el tratamiento médico estándar.

Las dosis más altas pueden estar asociadas con un aumento en la tasa de eventos adversos. Por lo tanto, debe buscarse la más baja dosis efectiva para cada paciente y establecer cuidadosamente la rutina de monitoreo.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión.

Hipersensibilidad

Son raras las reacciones de hipersensibilidad genuinas. Pueden presentarse en los pacientes con anticuerpos anti-IgA. La IgIV no está indicada para pacientes con deficiencia selectiva de IgA, donde esta es la única anomalía preocupante.

Raras veces puede suceder que la inmunoglobulina humana normal cause un descenso de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían anteriormente tolerado el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos (por ej., anti-A y anti-B) que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR. El proceso de fabricación de Privigen incluye un paso de cromatografía de inmutafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente anticuerpos sanguíneos de los grupos A y B (isoaglutininas A y B).

No se dispone de datos clínicos de Privigen producido con IAC.

Se han producido casos aislados de disfunción/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis o de coagulación intravascular diseminada que en algunos casos han provocado la muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se trata de una sola administración o de si se divide en varios días; y grupo sanguíneo A, B o AB (grupo sanguíneo distinto de O) y un estado inflamatorio subyacente. Como este evento fue reportado comúnmente en pacientes con grupo sanguíneo A, B o AB (grupo sanguíneo distinto de O) que reciben dosis altas para indicaciones distintas a una Inmudoficiencia Primaria (IDP), se recomienda una mayor vigilancia.

La hemólisis se ha descrito en raras ocasiones en pacientes que siguen una terapia de reemplazo para una inmunodeficiencia primaria.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante una infusión de IgIV o después de ésta, el médico encargado del tratamiento puede considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con IgIV (ver también la sección «Efectos no deseados »).

Síndrome de meningitis aséptica

Se han descrito casos de aparición del síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con IgIV. No obstante, la suspensión del tratamiento ha dado lugar a la remisión de dicho síndrome en el plazo de unos días sin dejar secuelas. El síndrome suele comenzar entre varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo dan con frecuencia resultados positivos de pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteínas hasta varios cientos de mg/dl.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El síndrome de meningitis aséptica se da con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento de altas dosis de IgIV (2 g/kg).

Tromboembolismo

Hay evidencia clínica de una relación entre la administración de IgIV y los eventos tromboembólicos, tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral (incluido el derrame), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos se deben probablemente a un aumento relativo de la viscosidad sanguínea cuando se usan inmunoglobulinas en pacientes con riesgo. Por lo tanto, se recomienda actuar con especial precaución al recetar e infundir inmunoglobulina intravenosa a pacientes con sobrepeso y a pacientes con factores de riesgo preexistentes a episodios tromboembólicos (por ej., edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, enfermedades trombofílicas congénitas o adquiridas, inmovilización durante periodos prolongados, hipovolemia grave, enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, la velocidad de la infusión y la dosificación de los productos de IgIV deberán ser lo más bajas que sea posible.

Insuficiencia renal aguda

En pacientes bajo terapia intravenosa con inmunoglobulina se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. En la mayoría de los casos se identificaron factores de riesgo tales como una insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicación concomitante nefrotóxica o edad superior a 65 años.

En caso de trastorno de la función renal se debe considerar la suspensión de la IgIV. Aunque los informes sobre trastornos de la función renal y la insuficiencia renal aguda se han relacionado con la administración de muchos productos de IgIV autorizados que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, la proporción de productos que contienen sacarosa como estabilizante fue desproporcionadamente alta. Por lo tanto, en pacientes con riesgo se debe considerar el uso de preparados de IgIV exentos de sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, la velocidad de infusión y la dosificación de los productos de IgIV deberán ser las más bajas posibles.

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI)

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En casos muy raros, puede producirse un edema pulmonar no cardiogénico tras el tratamiento con productos a base de IgIV, incluido Privigen. La TRALI se caracteriza por dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Por lo general, los síntomas se manifiestan entre 1y 6 horas de la administración del tratamiento.

Supervise a los pacientes en busca de reacciones pulmonares adversas. Las TRALI podrán tratarse utilizando la terapia de oxígeno con un soporte ventilatorio adecuado.

Seguridad del patógeno

- Privigen es producido a partir del plasma humano. Entre las medidas habituales para evitar infecciones que pudieran resultar de la utilización de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, se incluye la selección de los donadores, las pruebas realizadas en donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección y la introducción de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/remoción de virus (ver también la sección «Propiedades/Efectos»). Sin embargo, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Esto también es válido en el caso de cualquier virus desconocido o emergente y otros agentes patógenos.

- Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el de la inmunodeficiencia humana (VIH), el de la hepatitis B (VHB) y el de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

-

- La experiencia clínica demuestra que no hay transmisión de infecciones de hepatitis A o del parvovirus B19 por inmunoglobulinas, y además se asume que el contenido de anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad viral.

-

Se recomienda tomar nota del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Privigen, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Contenido de sodio

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Privigen es, en esencia, un producto sin sodio (tiene un contenido bajo de sodio ≤ 1 mmol/l).

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, se espera que las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo se apliquen a la población pediátrica.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

- No se dispone de datos clínicos controlados sobre la administración de Privigen a mujeres embarazadas, por lo cual en estos casos se debe actuar con precaución. Los productos de IgIV han mostrado que pueden atravesar la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre.

-

- Sin embargo, la prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, sobre el feto ni el recién nacido.

-

No se encontraron signos de toxicidad directa o indirecta, con efectos sobre el embarazo, así como, sobre el desarrollo embrionario y fetal en estudios experimentales con el excipiente L-prolina realizados en animales.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos cuya vía de entrada son las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir o utilizar máquinas puede verse alterada por algunas de las reacciones adversas que se asocian a Privigen. Los pacientes que presenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos no deseados

- En la administración intravenosa de inmunoglobulina humana, incluso Privigen, pueden producirse ocasionalmente reacciones adversas como escalofríos, cefalea, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.
-
- Rara vez, la inmunoglobulina humana, incluso Privigen, puede causar reacciones de hipersensibilidad con un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.
-
- Con el uso de la inmunoglobulina humana, Privigen, se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.
-
- Se han observado reacciones hemolíticas entre pacientes con los grupos sanguíneos A, B y AB (grupo sanguíneo distinto de 0). En raras ocasiones, se podría desarrollar anemia hemolítica que precise de una transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV, incluso Privigen (ver también la sección «Advertencias y precauciones»).
-
- Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina y/o de la insuficiencia renal aguda.
-
- En muy raras ocasiones, se han presentado lesiones pulmonares agudas asociadas con la transfusión y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, derrame cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se realizaron seis estudios clínicos con Privigen: en pacientes con IDP, con PTI y con PDIC, respectivamente. En el estudio principal sobre la IDP, se incluyeron 80 pacientes, tratados con Privigen. De ellos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión sobre la IDP, se incluyeron 55 pacientes y fueron tratados con Privigen. Los dos estudios de PTI contaron con la participación de 57 pacientes cada uno, mientras que en los dos estudios sobre PDIC participaron 28 y 207 pacientes, respectivamente.

Las principales Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) observadas en los seis estudios clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La siguiente tabla muestra un resumen de las reacciones adversas a los medicamentos descritas en los seis estudios, categorizadas según la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia definidos en el MedDRA. La frecuencia de cada infusión se evaluó según las siguientes definiciones: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). En el caso de las RAM espontáneas observadas tras la comercialización, la frecuencia se categoriza como desconocida.

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos no deseados en orden de frecuencia decreciente.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



• Sistema MedDRA de clasificación de órganos y sistemas	• Reacción adversa • Término preferido de MedDRA	• Categoría de frecuencia RAM
• Infecciones e infestaciones	• Meningitis aséptica	• Poco común
• Trastornos de la sangre y del sistema linfático	• Anemia, hemólisis (incluida la anemia hemolítica), leucopenia.	• Común
	• Anisocitosis (incluida microcitosis), trombocitosis	• Poco común
• Trastornos del sistema inmunitario	• Hipersensibilidad	• Común
	• Choque anafiláctico	• Desconocida
• Trastornos del sistema nervioso	• Cefalea (incluida la cefalea sinusal, las migrañas y las molestias en la cabeza, cefalea tensional)	• Muy común
	• Mareo (incluido el vértigo)	• Común
	• Somnolencia, temblores	• Poco común
• Trastornos cardíacos	• Palpitaciones taquicardia	• Poco común
• Trastornos vasculares	• Hipertensión, rubefacción (incluido el sofoco, la hiperemia), • • -hipotensión. •	• Común
	• Eventos tromboembólicos, vasculitis (incluido el trastorno vascular periférico)	• Poco común
	• Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	• Desconocida
• Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	• Disnea (incluido el dolor torácico, molestia en el pecho y respiración dolorosa)	• Común
• Trastornos gastrointestinales	• Náuseas	• Muy común
	• Vómitos, diarrea, dolor abdominal	• Común
• Trastornos hepatobiliares	• Hiperbilirrubinemia	• Común
• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	• Trastornos de la piel (incluido exantema, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación cutánea)	• Común
• Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	• Mialgia (incluidos espasmos musculares, rigidez musculoesquelética y dolor musculoesquelético)	• Común
• Trastornos renales y urinarios	• Proteinuria, el aumento de la creatinina sanguínea	• Poco común
	• Insuficiencia renal aguda	• Desconocida
• Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	• Dolor (incluido dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia, dolor de cuello y dolor de cara), pirexia (incluidos escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluida nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, ampollas orofaríngeas y rigidez de garganta)	• Muy común
	• Fatiga, astenia (incluida debilidad muscular)	• Común
	• Dolor en el lugar de la inyección	• Poco común
• Investigaciones	• Disminución de la hemoglobina (incluida disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución de hematocritos), Prueba de Coombs (directa) con resultado positivo, incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa e incremento de la deshidrogenasa láctica sanguínea	• Común

Por seguridad con respecto a los agentes transmisibles y detalles adicionales sobre los factores de riesgo, ver la sección «Advertencias y precauciones».

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Población pediátrica

En estudios clínicos de Privigen con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos. En informes de poscomercialización, se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos en niños, es ligeramente superior que en los adultos. Ver la sección “Advertencias y precauciones” para más información sobre los factores de riesgo y las recomendaciones de monitoreo.

Nuevas interacciones

Vacunas con virus vivos atenuados

- La administración de inmunoglobulinas puede reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antiparotiditis, antirrubéola y antivariola, durante un periodo mínimo de 6 semanas y de hasta 3 meses. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso de la del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta un año. Por lo tanto, se debe controlar la concentración de anticuerpos en los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión.

Población pediátrica

Aunque los datos disponibles son limitados, se espera que se produzcan las mismas interacciones en la población pediátrica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.3.8., 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:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 6 Basada en CCSI Versión 6.0, Agosto de 2017**

Nueva dosificación:

Dosis

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación. En terapia de reemplazo se puede necesitar individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y respuesta clínica. Los siguientes regímenes de dosificación se dan como guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosificación deberá alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 5 a 6 g/l. Se requiere de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que el equilibrio ocurra. La dosis de inicio recomendada es 0.4 a 0.8 g/kg de peso corporal (pc), seguida de por lo menos 0.2 g/kg pc cada 3-4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel mínimo de 5 a 6 g/l es del orden de 0.2 a 0.8 g/kg pc/ mes. El intervalo de dosis cuando el estado estacionario ha sido alcanzado varía de 3 a 4 semanas. Los niveles mínimos deberán medirse a fin de ajustar la dosis e intervalo de dosis.

Terapia de reemplazo en mieloma o en leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia de reemplazo en niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g/kg pc cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica inmunológica

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8 a 1 g/kg pc en el día uno, que se puede repetir una vez dentro de los 3 días o, 0.4 g/kg pc diariamente por 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si ocurre una recaída.

Síndrome de Guillain-Barré

0.4 g/kg pc/día durante 5 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

Deben administrarse de 1.6 a 2.0 g/kg pc en dosis divididas por 2 a 5 días, o 2.0 g/kg pc como dosis única. Los pacientes deberán recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

- La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento a largo plazo durante 25 semanas depende de la respuesta del paciente a la terapia de mantenimiento. La dosis de mantenimiento eficaz más baja y el régimen de dosificación son para ajustarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Alotrasplante de médula ósea

El tratamiento con inmunoglobulina humana puede emplearse como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de infecciones y para la prevención de la reacción del injerto contra el huésped, la dosificación debe ajustarse individualmente.

Habitualmente, la dosis inicial es de 0.5 g/kg pc/semana, comenzando siete días antes del trasplante. El tratamiento se continúa hasta 3 meses después del trasplante. En caso de persistir el déficit de producción de anticuerpos se recomienda una dosis de 0.5 g/kg pc/mes hasta que los niveles de anticuerpos de IgG regresen a la normalidad.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones	Dosis	Intervalos entre inyecciones
Terapia de reemplazo en Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: 0.4–0.8 g/kg pc después: 0.2–0.8 g/kg pc	cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 5–6 g/l
Síndromes de inmunodeficiencia secundaria	0.2–0.4 g/kg pc	cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 4–6 g/l
Niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes	0.2–0.4 g/kg pc	cada 3–4 semanas
Inmunomodulación Púrpura trombocitopénica inmunológica	0.8 -1 g/kg pc o 0.4 g/kg pc/día 0.4 g/kg pc /día	el primer día; la terapia se puede repetir una vez en el término de 3 días durante 2–5 días durante 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	1.6-2 g/kg pc o 2 g/kg pc	distribuido en varias dosis durante 2-5 días, en combinación con ácido acetilsalicílico como dosis única en combinación con ácido acetilsalicílico
Enfermedad de Kawasaki	dosis inicial: 2 g/kg pc • dosis de mantenimiento: 1 g/kg pc	• en dosis divididas durante 2- 5 días • • cada 3 semanas durante 1-2 días
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)		
Alotrasplante de médula ósea – Tratamiento de infecciones y prevención de la reacción del injerto contra el huésped	0.5 g/kg pc	semanalmente, desde 7 días antes hasta 3 meses después del trasplante
– Déficit persistente de producción de anticuerpos	0.5 g/kg pc	mensualmente hasta la normalización del nivel de anticuerpos

pc = peso corporal

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso del producto en niños

En el estudio fundamental de fase III que se realizó en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n=80), se trató a 19 pacientes de entre 3 y 11 años de edad y a 15 pacientes de entre 12 y 18 años de edad. En un estudio de extensión realizado en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n=55), se trató a 13 pacientes de edades comprendidas entre 3 y 11 años y a 11 pacientes de edades comprendidas entre 12 y 18 años.

En un estudio clínico con 57 pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica crónica, se trató a 2 pacientes pediátricos (de 15 y 16 años de edad). No se necesitó ajuste de dosis para niños en ninguno de estos tres estudios.

Los reportes de la bibliografía indican que las inmunoglobulinas intravenosas son eficaces en niños con PDIC. Sin embargo, no hay datos disponibles acerca de Privigen al respecto.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, particularmente, en casos muy raros de deficiencia de IgA, donde el paciente presenta anticuerpos contra la IgA.

Nuevas precauciones y advertencias

Determinados efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada en la sección «Dosis/Administración: Método de administración» y debe seguirse estrictamente. Los pacientes deben ser observados y monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo durante el periodo de infusión y de ahí en adelante.

Ciertas reacciones adversas podrán aparecer más frecuentemente:

- en caso de alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA,
- en pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, o, en casos raros, por cambio de otro producto de inmunoglobulina

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



humana normal, o por reinicio del tratamiento después de un descanso prolongado.

A menudo es posible evitar complicaciones potenciales si se garantiza que:

- los pacientes no tengan sensibilidad a la inmunoglobulina humana normal, mediante una infusión inicial lenta del producto (0.3 ml/kg pc/h);
- durante la infusión los pacientes sean monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo. Especialmente, en pacientes que reciban inmunoglobulina humana normal por primera vez, o sean transferidos de otro producto a base de inmunoglobulina, o al reinicio del tratamiento después de un reposo prolongado, se debe realizar un monitoreo durante la primera infusión y una hora después, a fin de detectar posibles efectos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados como mínimo durante 20 minutos después de la administración.

Si se presenta una reacción adversa se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpirla completamente. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Sí aparecieran síntomas de shock, se deberá implementar el tratamiento médico estándar.

Las dosis más altas pueden estar asociadas con un aumento en la tasa de eventos adversos. Por lo tanto, debe buscarse la más baja dosis efectiva para cada paciente y establecer cuidadosamente la rutina de monitoreo.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión.

Hipersensibilidad

Son raras las reacciones de hipersensibilidad genuinas. Pueden presentarse en los pacientes con anticuerpos anti-IgA. La IgIV no está indicada para pacientes con deficiencia selectiva de IgA, donde esta es la única anomalía preocupante.

Raras veces puede suceder que la inmunoglobulina humana normal cause un descenso de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían anteriormente tolerado el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos (por ej., anti-A y anti-B) que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR. El proceso de fabricación de Privigen incluye un paso de cromatografía de inmunoafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente anticuerpos sanguíneos de los grupos A y B (isoaglutininas A y B).

No se dispone de datos clínicos de Privigen producido con IAC.

Se han producido casos aislados de disfunción/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis o de coagulación intravascular diseminada que en algunos casos han provocado la muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se trata de una sola administración o de si se divide en varios días; y grupo sanguíneo A, B o AB (grupo sanguíneo distinto de 0) y un estado inflamatorio subyacente. Como este evento fue reportado comúnmente en pacientes con grupo sanguíneo A, B o AB (grupo sanguíneo distinto de 0) que reciben dosis altas para indicaciones distintas a una Inmudoficiencia Primaria (IDP), se recomienda una mayor vigilancia.

La hemólisis se ha descrito en raras ocasiones en pacientes que siguen una terapia de reemplazo para una inmunodeficiencia primaria.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante una infusión de IgIV o después de ésta, el médico encargado del tratamiento puede considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han descrito casos de aparición del síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con IgIV. No obstante, la suspensión del tratamiento ha dado lugar a la remisión de dicho síndrome en el plazo de unos días sin dejar secuelas. El síndrome suele comenzar entre varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo dan con frecuencia resultados positivos de pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteínas hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se da con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento de altas dosis de IgIV (2 g/kg).

Tromboembolismo

Hay evidencia clínica de una relación entre la administración de IgIV y los eventos tromboembólicos, tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral (incluido el derrame), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos se deben probablemente a un aumento relativo de la viscosidad sanguínea cuando se usan inmunoglobulinas en pacientes con riesgo. Por lo tanto, se recomienda actuar con especial precaución al recetar e infundir inmunoglobulina intravenosa a pacientes con sobrepeso y a pacientes con factores de riesgo preexistentes a episodios tromboembólicos (por ej., edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, enfermedades trombofílicas congénitas o adquiridas, inmovilización durante periodos prolongados, hipovolemia grave, enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, la velocidad de la infusión y la dosificación de los productos de IgIV deberán ser lo más bajas que sea posible.

Insuficiencia renal aguda

En pacientes bajo terapia intravenosa con inmunoglobulina se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. En la mayoría de los casos se identificaron factores de riesgo tales como una insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicación concomitante nefrotóxica o edad superior a 65 años.

En caso de trastorno de la función renal se debe considerar la suspensión de la IgIV.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque los informes sobre trastornos de la función renal y la insuficiencia renal aguda se han relacionado con la administración de muchos productos de IgIV autorizados que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, la proporción de productos que contienen sacarosa como estabilizante fue desproporcionadamente alta. Por lo tanto, en pacientes con riesgo se debe considerar el uso de preparados de IgIV exentos de sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, la velocidad de infusión y la dosificación de los productos de IgIV deberán ser las más bajas posibles.

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI)

En casos muy raros, puede producirse un edema pulmonar no cardiogénico tras el tratamiento con productos a base de IgIV, incluido Privigen. La TRALI se caracteriza por dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Por lo general, los síntomas se manifiestan entre 1y 6 horas de la administración del tratamiento.

Supervise a los pacientes en busca de reacciones pulmonares adversas. Las TRALI podrán tratarse utilizando la terapia de oxígeno con un soporte ventilatorio adecuado.

Seguridad del patógeno

- Privigen es producido a partir del plasma humano. Entre las medidas habituales para evitar infecciones que pudieran resultar de la utilización de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, se incluye la selección de los donadores, las pruebas realizadas en donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección y la introducción de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/remoción de virus. Sin embargo, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Esto también es válido en el caso de cualquier virus desconocido o emergente y otros agentes patógenos.
- Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el de la inmunodeficiencia humana (VIH), el de la hepatitis B (VHB) y el de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-
- La experiencia clínica demuestra que no hay transmisión de infecciones de hepatitis A o del parvovirus B19 por inmunoglobulinas, y además se asume que el contenido de anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad viral.

•

Se recomienda tomar nota del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Privigen, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Contenido de sodio

Privigen es, en esencia, un producto sin sodio (tiene un contenido bajo de sodio ≤ 1 mmol/l).

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, se espera que las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo se apliquen a la población pediátrica.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

- No se dispone de datos clínicos controlados sobre la administración de Privigen a mujeres embarazadas, por lo cual en estos casos se debe actuar con precaución. Los productos de IgIV han mostrado que pueden atravesar la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre.

•

- Sin embargo, la prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, sobre el feto ni el recién nacido.

•

No se encontraron signos de toxicidad directa o indirecta, con efectos sobre el embarazo, así como, sobre el desarrollo embrionario y fetal en estudios experimentales con el excipiente L-prolina realizados en animales.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos cuya vía de entrada son las mucosas.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir o utilizar máquinas puede verse alterada por algunas de las reacciones adversas que se asocian a Privigen. Los pacientes que presenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas

Efectos no deseados

- En la administración intravenosa de inmunoglobulina humana, incluso Privigen, pueden producirse ocasionalmente reacciones adversas como escalofríos, cefalea, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.
-
- Rara vez, la inmunoglobulina humana, incluso Privigen, puede causar reacciones de hipersensibilidad con un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.
-
- Con el uso de la inmunoglobulina humana, Privigen, se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.
-
- Se han observado reacciones hemolíticas entre pacientes con los grupos sanguíneos A, B y AB (grupo sanguíneo distinto de 0). En raras ocasiones, se podría desarrollar anemia hemolítica que precise de una transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV, incluso Privigen.
- Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina y/o de la insuficiencia renal aguda.
-
- En muy raras ocasiones, se han presentado lesiones pulmonares agudas asociadas con la transfusión y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, derrame cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lista tabulada de reacciones adversas

Se realizaron seis estudios clínicos con Privigen: en pacientes con IDP, con PTI y con PDIC, respectivamente. En el estudio principal sobre la IDP, se incluyeron 80 pacientes, tratados con Privigen. De ellos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión sobre la IDP, se incluyeron 55 pacientes y fueron tratados con Privigen. Los dos estudios de PTI contaron con la participación de 57 pacientes cada uno, mientras que en los dos estudios sobre PDIC participaron 28 y 207 pacientes, respectivamente.

Las principales Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) observadas en los seis estudios clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

- **La siguiente tabla muestra un resumen de las reacciones adversas a los medicamentos descritas en los seis estudios, categorizadas según la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia definidos en el MedDRA. La frecuencia de cada infusión se evaluó según las siguientes definiciones: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). En el caso de las RAM espontáneas observadas tras la comercialización, la frecuencia se categoriza como desconocida.**

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos no deseados en orden de frecuencia decreciente.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



• Sistema MedDRA de clasificación de órganos y sistemas	• Reacción adversa • Término preferido de MedDRA	• Categoría de frecuencia RAM
• Infecciones e infestaciones	• Meningitis aséptica	• Poco común
• Trastornos de la sangre y del sistema linfático	• Anemia, hemólisis (incluida la anemia hemolítica), leucopenia.	• Común
	• Anisocitosis (incluida microcitosis), trombocitosis	• Poco común
• Trastornos del sistema inmunitario	• Hipersensibilidad	• Común
	• Choque anafiláctico	• Desconocida
• Trastornos del sistema nervioso	• Cefalea (incluida la cefalea sinusal, las migrañas y las molestias en la cabeza, cefalea tensional)	• Muy común
	• Mareo (incluido el vértigo)	• Común
	• Somnolencia, temblores	• Poco común
• Trastornos cardíacos	• Palpitaciones taquicardia	• Poco común
• Trastornos vasculares	• Hipertensión, rubefacción (incluido el sofoco, la hiperemia), • • -hipotensión. •	• Común
	• Eventos tromboembólicos, vasculitis (incluido el trastorno vascular periférico)	• Poco común
	• Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	• Desconocida
• Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	• Disnea (incluido el dolor torácico, molestia en el pecho y respiración dolorosa)	• Común
• Trastornos gastrointestinales	• Náuseas	• Muy común
	• Vómitos, diarrea, dolor abdominal	• Común
• Trastornos hepatobiliares	• Hiperbilirrubinemia	• Común
• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	• Trastornos de la piel (incluido exantema, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación cutánea)	• Común
• Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	• Mialgia (incluidos espasmos musculares, rigidez musculoesquelética y dolor musculoesquelético)	• Común
• Trastornos renales y urinarios	• Proteinuria, el aumento de la creatinina sanguínea	• Poco común
	• Insuficiencia renal aguda	• Desconocida
• Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	• Dolor (incluido dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia, dolor de cuello y dolor de cara), pirexia (incluidos escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluida nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, ampollas orofaríngeas y rigidez de garganta)	• Muy común
	• Fatiga, astenia (incluida debilidad muscular)	• Común
	• Dolor en el lugar de la inyección	• Poco común
• Investigaciones	• Disminución de la hemoglobina (incluida disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución de hematocritos), Prueba de Coombs (directa) con resultado positivo, incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa e incremento de la deshidrogenasa láctica sanguínea	• Común

Por seguridad con respecto a los agentes transmisibles y detalles adicionales sobre los factores de riesgo, ver la sección «Advertencias y precauciones».

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Población pediátrica**

En estudios clínicos de Privigen con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos. En informes de poscomercialización, se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos en niños, es ligeramente superior que en los adultos. Ver la sección “Advertencias y precauciones” para más información sobre los factores de riesgo y las recomendaciones de monitoreo.

Nuevas interacciones

Vacunas con virus vivos atenuados

- La administración de inmunoglobulinas puede reducir la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antiparotiditis, antirubeola y antivariola, durante un periodo mínimo de 6 semanas y de hasta 3 meses. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso de la del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta un año. Por lo tanto, se debe controlar la concentración de anticuerpos en los pacientes que reciban la vacuna contra el sarampión.

Población pediátrica

Aunque los datos disponibles son limitados, se espera que se produzcan las mismas interacciones en la población pediátrica.

**3.5.3. PRIVIGEN 10% (2,5g/25ml)
PRIVIGEN 10% (5g/50ml)
PRIVIGEN 10% (10g/100ml)
PRIVIGEN 10% (20g/200ml)**

Expediente : 20014505 / 20014504 / 20014500 / 20014501
Radicado : 20191027869 / 20191027872 / 20191027874 / 20191027877
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial contiene proteína humana (inmunoglobulina g (IGG) >98%) distribución de las subclases de IGG (valores promedio): IGG1 67,8%, IGG2 28,7%, IGG3 2,3%, IGG4 1,2% el contenido máximo de IGA es de 0,625 MG.)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

1. Terapia de reemplazo en:

* Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) tales como:

- Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
- Inmunodeficiencia común variable
- Inmunodeficiencia combinada grave
- Síndrome de wiskott aldrich

* Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

o niños con sida congénito e infecciones recurrentes.

2. Inmunomodulación:

· Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.

- Síndrome de guillain barré
- Enfermedad de kawasaki
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) en adultos.

3. Alotrasplante de médula ósea

Contraindicaciones:

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias

Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, particularmente, en casos muy raros de deficiencia de iga, donde el paciente presenta anticuerpos contra la iga.

Hiperprolinemia tipo i o ii. Hiperprolonemia es una enfermedad muy rara, que afecta solamente a unas cuantas familias a nivel mundial.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones

Determinados efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada en la sección "dosis/administración: método de administración" y debe seguirse estrictamente. Los pacientes deben ser observados y monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo durante el periodo de infusión y de ahí en adelante.

Ciertas reacciones adversas podrán aparecer más frecuentemente:

- en caso de alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de iga,
- en pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, o, en casos raros, por cambio de otro producto de inmunoglobulina humana normal, o por reinicio del tratamiento después de un descanso prolongado.

A menudo es posible evitar complicaciones potenciales si se garantiza que:

- los pacientes no tengan sensibilidad a la inmunoglobulina humana normal, mediante una infusión inicial lenta del producto (0.3 ml/kg pc/h);
- durante la infusión los pacientes sean monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo. Especialmente, en pacientes que reciban inmunoglobulina humana normal por primera vez, o sean transferidos de otro producto a base de inmunoglobulina, o al reinicio del tratamiento después de un reposo prolongado, se debe realizar un monitoreo durante la primera infusión y una hora después, a fin de detectar posibles efectos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados como mínimo durante 20 minutos después de la administración.

Si se presenta una reacción adversa se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpirla completamente. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Sí ocurren síntomas de shock, se deberá implementar el tratamiento médico estándar.

Las dosis más altas pueden estar asociadas con un aumento en la tasa de eventos adversos. Por lo tanto, debe buscarse la más baja dosis efectiva para cada paciente y establecer cuidadosamente la rutina de monitoreo.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En todos los pacientes, la administración de igiv requiere una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión.

Hipersensibilidad

Son raras las reacciones de hipersensibilidad genuinas. Pueden ocurrir en los pacientes con anticuerpos anti-iga. La igiv no está indicada para pacientes con deficiencia selectiva de iga, donde esta es la única anomalía preocupante.

Raras veces puede suceder que la inmunoglobulina humana normal cause un descenso de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían anteriormente tolerado el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Anemia hemolítica

Los productos de igiv pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (gr) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con igiv, debido a una mayor captación de gr. Rara vez se ha informado hemólisis con el uso de productos de igiv con una mediana de titulación de anti-a ? 1:16 (medida mediante la prueba de aglutinación directa según la farm. Eur.). El proceso de fabricación de privigen incluye un paso de cromatografía de inmutafinidad (iac, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente anticuerpos sanguíneos de los grupos a y b (isoaglutininas a y b) que resultan en una mediana de titulación anti-a de 1:8 y anti-b de 1:4.

No se dispone de datos clínicos de privigen producido con iac.

Se han producido casos aislados de disfunción/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis o de coagulación intravascular diseminada que en algunos casos han provocado la muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se trata de una sola administración o de si se divide en varios días; y grupo sanguíneo a, b o ab (grupo sanguíneo distinto de 0) y un estado inflamatorio subyacente. Como este evento fue reportado comúnmente en pacientes con grupo sanguíneo a, b o ab (grupo sanguíneo distinto de 0) que reciben dosis altas para indicaciones distintas a una inmunodeficiencia primaria (idp), se recomienda una mayor vigilancia.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La hemólisis se ha descrito en raras ocasiones en pacientes que siguen una terapia de reemplazo para una inmunodeficiencia primaria.

Se debe controlar a los destinatarios de igiv para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante una infusión de igiv o después de ésta, el médico encargado del tratamiento puede considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con igiv (ver también la sección "efectos no deseados").

Síndrome de meningitis aséptica

Se han descrito casos de aparición del síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con igiv. No obstante, la suspensión de dicho tratamiento ha dado lugar a la remisión de dicho síndrome en el plazo de unos días sin dejar secuelas. El síndrome suele comenzar entre varias horas y 2 días después del tratamiento con igiv. Los estudios del líquido cefalorraquídeo dan con frecuencia resultados positivos de pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteínas hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se da con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento de altas dosis de igiv (2 g/kg).

Tromboembolismo

Hay evidencia clínica de una relación entre la administración de igiv y los eventos tromboembólicos, tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral (incluida la derrame), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos se deben probablemente a un aumento relativo de la viscosidad sanguínea cuando se usan inmunoglobulinas en pacientes con riesgo. Por lo tanto, se recomienda actuar con especial precaución al recetar e infundir inmunoglobulina intravenosa a pacientes con sobrepeso y a pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios tromboembólicos (por ej., edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, enfermedades trombofílicas congénitas o adquiridas, inmovilización durante periodos prolongados, hipovolemia grave, enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, la velocidad de la infusión y la dosificación de los productos de igiv deberán ser lo más bajas que sea posible.

Insuficiencia renal aguda

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes bajo terapia intravenosa con inmunoglobulina se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. En la mayoría de los casos se identificaron factores de riesgo tales como una insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicación concomitante nefrotóxica o edad superior a 65 años.

En caso de trastorno de la función renal se debe considerar la suspensión de la igiv. Aunque los informes sobre trastornos de la función renal y la insuficiencia renal aguda se han relacionado con la administración de muchos productos de igiv autorizados que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, la proporción de productos que contienen sacarosa como estabilizante fue desproporcionadamente alta. Por lo tanto, en pacientes con riesgo se debe considerar el uso de preparados de igiv exentos de sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, la velocidad de infusión y la dosificación de los productos de igiv deberán ser las más bajas posibles.

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (trali)

En casos muy raros, puede producirse un edema pulmonar no cardiogénico tras el tratamiento con productos a base de igiv, incluido privigen. La trali se caracteriza por dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Por lo general, los síntomas se manifiestan entre 1 y 6 horas de la administración del tratamiento.

Supervise a los pacientes en busca de reacciones pulmonares adversas. Las trali podrán tratarse utilizando la terapia de oxígeno con un soporte ventilatorio adecuado.

Seguridad del patógeno

Privigen es fabricado de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones que pudieran resultar de la utilización de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, se incluye la selección de los donadores, las pruebas realizadas en donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección y la introducción de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/remoción de virus (ver también la sección "propiedades/efectos"). Sin embargo, no puede excluirse completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Esto también es válido en el caso de cualquier virus desconocido o emergente y otros agentes patógenos.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el de la inmunodeficiencia humana (vih), el de la hepatitis b (vhb) y el de la hepatitis c (vhc), y para los virus sin envoltura como el de la hepatitis a (vha) y el parvovirus b19.

La experiencia clínica demuestra que no hay transmisión de infecciones de hepatitis a o del parvovirus b19 por inmunoglobulinas, y además se asume que el contenido de anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad viral.

Se recomienda tomar nota del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre privigen, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Contenido de sodio

Privigen es, en esencia, un producto sin sodio (tiene un contenido bajo de sodio ? 1 mmol/l).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de datos clínicos controlados sobre la administración de privigen a mujeres embarazadas, por lo cual en estos casos se debe actuar con precaución. Los productos de igiv han mostrado que pueden atravesar la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre.

Sin embargo, la prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, sobre el feto ni el recién nacido.

No se encontraron signos de toxicidad directa o indirecta, con efectos sobre el embarazo, así como, sobre el desarrollo embrionario y fetal en estudios experimentales con el excipiente l-prolina realizados en animales.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos cuya vía de entrada son las mucosas.

Fertilidad

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de conducir o utilizar máquinas puede verse alterada por algunas de las reacciones adversas que se asocian a privitygen. Los pacientes que presenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

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

- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CCDS V6.0 Actualizado combinado con CCDS V7.0 Actualizado, fecha de revisión Diciembre de 2018

Nueva dosificación/ grupo etario

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación. En terapia de reemplazo se puede necesitar individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la respuesta clínica. Los siguientes regímenes de dosificación se dan como guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosificación deberá alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 5 a 6 g/l. Se requiere de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que el equilibrio ocurra. La dosis de inicio recomendada es 0.4 a 0.8 g/kg de peso corporal (pc), seguida de por lo menos 0.2 g/kg pc cada 3-4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel mínimo de 5 a 6 g/l es del orden de 0.2 a 0.8 g/kg pc/ mes. El intervalo de dosis cuando el estado estacionario ha sido alcanzado varía de 3 a 4 semanas. Los niveles mínimos deberán medirse a fin de ajustar la dosis e intervalo de dosis.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia de reemplazo en mieloma o en leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia de reemplazo en niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes
La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g/kg pc cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica inmunológica

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8 a 1 g/kg pc en el día uno, que se puede repetir una vez dentro de los 3 días o, 0.4 g/kg pc diariamente por 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si ocurre una recaída.

Síndrome de Guillain-Barré

0.4 g/kg pc/día durante 5 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

Deben administrarse de 1.6 a 2.0 g/kg pc en dosis divididas por 2 a 5 días, o 2.0 g/kg pc como dosis única. Los pacientes deberán recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

- La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El tratamiento a largo plazo durante 25 semanas depende de la respuesta del paciente a la terapia de mantenimiento. La dosis de mantenimiento eficaz más baja y el régimen de dosificación son para ajustarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Alotrasplante de médula ósea

El tratamiento con inmunoglobulina humana puede emplearse como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de infecciones y para la prevención de la reacción del injerto contra el huésped, la dosificación debe ajustarse individualmente.

Habitualmente, la dosis inicial es de 0.5 g/kg pc/semana, comenzando siete días antes del trasplante. El tratamiento se continúa hasta 3 meses después del trasplante. En caso de persistir el déficit de producción de anticuerpos se recomienda una dosis de 0.5 g/kg pc/mes hasta que los niveles de anticuerpos de IgG regresen a la normalidad.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Indicaciones	Dosis	Intervalos entre inyecciones
<u>Terapia de reemplazo en</u> <i>Síndromes de inmunodeficiencia primaria</i>	dosis inicial: 0.4–0.8 g/kg pc	cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 5–6 g/l
<i>Síndromes de inmunodeficiencia secundaria</i>	después: 0.2–0.8 g/kg pc	cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 4–6 g/l
<i>Niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes</i>	0.2–0.4 g/kg pc	cada 3–4 semanas
<u>Inmunomodulación</u> <i>Púrpura trombocitopénica inmunológica</i>	0.8 -1 g/kg pc	el primer día; la terapia se puede repetir una vez en el término de 3 días
<i>Síndrome de Guillain-Barré</i>	o 0.4 g/kg pc/día 0.4 g/kg pc /día	durante 2–5 días durante 5 días
<i>Enfermedad de Kawasaki</i>	1.6-2 g/kg pc o 2 g/kg pc	distribuido en varias dosis durante 2-5 días, en combinación con ácido acetilsalicílico como dosis única en combinación con ácido acetilsalicílico
<i>Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)</i>	dosis inicial: 2 g/kg pc • dosis de mantenimiento: 1 g/kg pc	• en dosis divididas durante 2-5 días • • cada 3 semanas durante 1-2 días
<u>Alotrasplante de médula ósea</u> — <i>Tratamiento de infecciones y prevención de la reacción del injerto contra el huésped</i>	0.5 g/kg pc	semanalmente, desde 7 días antes hasta 3 meses después del trasplante
— <i>Déficit persistente de producción de anticuerpos</i>	0.5 g/kg pc	mensualmente hasta la normalización del nivel de anticuerpos

pc = peso corporal

Uso del producto en niños

En el estudio fundamental de fase III que se realizó en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n=80), se trató a 19 pacientes de entre 3 y 11 años de edad y a 15 pacientes de entre 12 y 18 años de edad. En un estudio de extensión

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



realizado en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n=55), se trató a 13 pacientes de edades comprendidas entre 3 y 11 años y a 11 pacientes de edades comprendidas entre 12 y 18 años.

En un estudio clínico con 57 pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica crónica, se trató a 2 pacientes pediátricos (de 15 y 16 años de edad). No se necesitó ajuste de dosis para niños en ninguno de estos tres estudios.

Los reportes de la bibliografía indican que las inmunoglobulinas intravenosas son eficaces en niños con PDIC. Sin embargo, no hay datos disponibles acerca de Privigen al respecto.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente (véase la sección “Composición”).

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, particularmente, en casos muy raros de deficiencia de IgA, donde el paciente presenta anticuerpos contra la IgA.

Nuevas precauciones y advertencias

Privigen contiene el excipiente L-prolina. Los médicos deben considerar el riesgo/beneficio de Privigen en pacientes con hiperprolinemia I y II de forma individual.

Determinados efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada en la sección «Dosis/Administración: Método de administración» y debe seguirse estrictamente. Los pacientes deben ser observados y monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo durante el periodo de infusión y de ahí en adelante.

Ciertas reacciones adversas podrán aparecer más frecuentemente:

- en caso de alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA,
- en pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, o, en casos raros, por cambio de otro producto de inmunoglobulina humana normal, o por reinicio del tratamiento después de un descanso prolongado.

A menudo es posible evitar complicaciones potenciales si se garantiza que:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- los pacientes no tengan sensibilidad a la inmunoglobulina humana normal, mediante una infusión inicial lenta del producto (0.3 ml/kg pc/h);
- durante la infusión los pacientes sean monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo. Especialmente, en pacientes que reciban inmunoglobulina humana normal por primera vez, o sean transferidos de otro producto a base de inmunoglobulina, o al reinicio del tratamiento después de un reposo prolongado, se debe realizar un monitoreo durante la primera infusión y una hora después, a fin de detectar posibles efectos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados como mínimo durante 20 minutos después de la administración.

Si se presenta una reacción adversa se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpirla completamente. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Sí aparecieran síntomas de shock, se deberá implementar el tratamiento médico estándar.

Las dosis más altas pueden estar asociadas con un aumento en la tasa de eventos adversos. Por lo tanto, debe buscarse la más baja dosis efectiva para cada paciente y establecer cuidadosamente la rutina de monitoreo.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión.

Hipersensibilidad

Son raras las reacciones de hipersensibilidad genuinas. Pueden presentarse en los pacientes con anticuerpos anti-IgA. La IgIV no está indicada para pacientes con deficiencia selectiva de IgA, donde esta es la única anomalía preocupante.

Raras veces puede suceder que la inmunoglobulina humana normal cause un descenso de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían anteriormente tolerado el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos (por ej., anti-A y anti-B) que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR. El proceso de fabricación de Privigen incluye un paso de cromatografía de inmutafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente anticuerpos sanguíneos de los grupos A y B (isoaglutininas A y B). No se dispone de datos clínicos de Privigen producido con IAC.

Se han producido casos aislados de disfunción/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis o de coagulación intravascular diseminada que en algunos casos han provocado la muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se trata de una sola administración o de si se divide en varios días; y grupo sanguíneo A, B o AB (grupo sanguíneo distinto de 0) y un estado inflamatorio subyacente. Como este evento fue reportado comúnmente en pacientes con grupo sanguíneo A, B o AB (grupo sanguíneo distinto de 0) que reciben dosis altas para indicaciones distintas a una Inmudoficiencia Primaria (IDP), se recomienda una mayor vigilancia.

La hemólisis se ha descrito en raras ocasiones en pacientes que siguen una terapia de reemplazo para una inmunodeficiencia primaria.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante una infusión de IgIV o después de ésta, el médico encargado del tratamiento puede considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con IgIV (ver también la sección «Efectos no deseados »).

Síndrome de meningitis aséptica

Se han descrito casos de aparición del síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con IgIV. No obstante, la suspensión del tratamiento ha dado lugar a la remisión de dicho síndrome en el plazo de unos días sin dejar secuelas. El síndrome suele comenzar entre varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo dan con frecuencia resultados positivos de pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteínas hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se da con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento de altas dosis de IgIV (2 g/kg).

Tromboembolismo

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hay evidencia clínica de una relación entre la administración de IgIV y los eventos tromboembólicos, tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral (incluido el derrame), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos se deben probablemente a un aumento relativo de la viscosidad sanguínea cuando se usan inmunoglobulinas en pacientes con riesgo. Por lo tanto, se recomienda actuar con especial precaución al recetar e infundir inmunoglobulina intravenosa a pacientes con sobrepeso y a pacientes con factores de riesgo preexistentes a episodios tromboembólicos (por ej., edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, enfermedades trombofílicas congénitas o adquiridas, inmovilización durante periodos prolongados, hipovolemia grave, enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, la velocidad de la infusión y la dosificación de los productos de IgIV deberán ser lo más bajas que sea posible.

Insuficiencia renal aguda

En pacientes bajo terapia intravenosa con inmunoglobulina se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. En la mayoría de los casos se identificaron factores de riesgo tales como una insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicación concomitante nefrotóxica o edad superior a 65 años.

En caso de trastorno de la función renal se debe considerar la suspensión de la IgIV. Aunque los informes sobre trastornos de la función renal y la insuficiencia renal aguda se han relacionado con la administración de muchos productos de IgIV autorizados que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, la proporción de productos que contienen sacarosa como estabilizante fue desproporcionadamente alta. Por lo tanto, en pacientes con riesgo se debe considerar el uso de preparados de IgIV exentos de sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, la velocidad de infusión y la dosificación de los productos de IgIV deberán ser las más bajas posibles.

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI)

En casos muy raros, puede producirse un edema pulmonar no cardiogénico tras el tratamiento con productos a base de IgIV. La TRALI se caracteriza por dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Por lo general, los síntomas se manifiestan entre 1y 6 horas de la administración del tratamiento.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Supervise a los pacientes en busca de reacciones pulmonares adversas. Las TRALI podrán tratarse utilizando la terapia de oxígeno con un soporte ventilatorio adecuado.

Seguridad del patógeno

- Privigen es producido a partir del plasma humano. Entre las medidas habituales para evitar infecciones que pudieran resultar de la utilización de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, se incluye la selección de los donadores, las pruebas realizadas en donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección y la introducción de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/remoción de virus (ver también la sección «Propiedades/Efectos»). Sin embargo, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Esto también es válido en el caso de cualquier virus desconocido o emergente y otros agentes patógenos.

- Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el de la inmunodeficiencia humana (VIH), el de la hepatitis B (VHB) y el de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

- La experiencia clínica demuestra que no hay transmisión de infecciones de hepatitis A o del parvovirus B19 por inmunoglobulinas, y además se asume que el contenido de anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad viral.

- Se recomienda tomar nota del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Privigen, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Contenido de sodio

Privigen es, en esencia, un producto sin sodio (tiene un contenido bajo de sodio ≤ 1 mmol/l).

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, se espera que las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo se apliquen a la población pediátrica.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

- No se dispone de datos clínicos controlados sobre la administración de Privigen a mujeres embarazadas, por lo cual en estos casos se debe actuar con precaución. Los productos de IgIV han mostrado que pueden atravesar la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre.

-

- Sin embargo, la prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, sobre el feto ni el recién nacido.

-

No se encontraron signos de toxicidad directa o indirecta, con efectos sobre el embarazo, así como, sobre el desarrollo embrionario y fetal en estudios experimentales con el excipiente L-prolina realizados en animales.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos cuya vía de entrada son las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

- La capacidad de conducir o utilizar máquinas puede verse alterada por algunas de las reacciones adversas que se asocian a Privigen. Los pacientes que presenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

-

- Nuevas reacciones adversas

-

Efectos no deseados

- En la administración intravenosa de inmunoglobulina humana, pueden producirse ocasionalmente reacciones adversas como escalofríos, cefalea, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

-

- Rara vez, la inmunoglobulina humana, puede causar reacciones de hipersensibilidad con un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados,

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

-
- Con el uso de la inmunoglobulina humana, se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.
-
- Se han observado reacciones hemolíticas entre pacientes con los grupos sanguíneos A, B y AB (grupo sanguíneo distinto de 0). En raras ocasiones, se podría desarrollar anemia hemolítica que precise de una transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV, (ver también la sección «Advertencias y precauciones»).
- Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina y/o de la insuficiencia renal aguda.
-
- En muy raras ocasiones, se han presentado lesiones pulmonares agudas asociadas con la transfusión y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, derrame cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se realizaron seis estudios clínicos con Privigen: en pacientes con IDP, con PTI y con PDIC, respectivamente. En el estudio principal sobre la IDP, se incluyeron 80 pacientes, tratados con Privigen. De ellos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión sobre la IDP, se incluyeron 55 pacientes y fueron tratados con Privigen. Los dos estudios de PTI contaron con la participación de 57 pacientes cada uno, mientras que en los dos estudios sobre PDIC participaron 28 y 207 pacientes, respectivamente.

Las principales Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) observadas en los seis estudios clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

- La siguiente tabla muestra un resumen de las reacciones adversas a los medicamentos descritas en los seis estudios, categorizadas según la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia definidos en el MedDRA. La frecuencia de cada infusión se evaluó según las siguientes definiciones: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). En el caso de las RAM espontáneas observadas tras la comercialización, la frecuencia se categoriza como desconocida.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos no deseados en orden de frecuencia decreciente.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



• Sistema MedDRA de clasificación de órganos y sistemas	• Reacción adversa • Término preferido de MedDRA	• Categoría de frecuencia RAM
• Infecciones e infestaciones	• Meningitis aséptica	• Poco común
• Trastornos de la sangre y del sistema linfático	• Anemia, hemólisis (incluida la anemia hemolítica), leucopenia.	• Común
	• Anisocitosis (incluida microcitosis), trombocitosis	• Poco común
	• <u>Disminución del conteo de neutrófilos</u>	• <u>Desconocida</u>
• Trastornos del sistema inmunitario	• Hipersensibilidad	• Común
	• Choque anafiláctico	• Desconocida
• Trastornos del sistema nervioso	• Cefalea (incluida la cefalea sinusal, las migrañas y las molestias en la cabeza, cefalea tensional)	• Muy común
	• Mareo (incluido el vértigo)	• Común
	• Somnolencia, temblores	• Poco común
• Trastornos cardíacos	• Palpitaciones taquicardia	• Poco común
• Trastornos vasculares	• Hipertensión, rubefacción (incluido el sofoco, la hiperemia), • • -hipotensión. •	• Común
	• Eventos tromboembólicos, vasculitis (incluido el trastorno vascular periférico)	• Poco común
	• Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	• Desconocida
• Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	• Disnea (incluido el dolor torácico, molestia en el pecho y respiración dolorosa)	• Común
• Trastornos gastrointestinales	• Náuseas	• Muy común
	• Vómitos, diarrea, dolor abdominal	• Común
• Trastornos hepatobiliares	• Hiperbilirrubinemia	• Común
• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	• Trastornos de la piel (incluido exantema, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación cutánea)	• Común
• Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	• Mialgia (incluidos espasmos musculares, rigidez musculoesquelética y dolor musculoesquelético)	• Común
• Trastornos renales y urinarios	• Proteinuria, el aumento de la creatinina sanguínea	• Poco común
	• Insuficiencia renal aguda	• Desconocida
• Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	• Dolor (incluido dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia, dolor de cuello y dolor de cara), pirexia (incluidos escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluida nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, ampollas orofaríngeas y rigidez de garganta)	• Muy común
	• Fatiga, astenia (incluida debilidad muscular)	• Común
	• Dolor en el lugar de la inyección	• Poco común

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Investigaciones	Disminución de la hemoglobina (incluida disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución de hematocritos), Prueba de Coombs (directa) con resultado positivo, incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa e incremento de la deshidrogenasa láctica sanguínea	Común
---	---	---

Por seguridad con respecto a los agentes transmisibles y detalles adicionales sobre los factores de riesgo, ver la sección «Advertencias y precauciones».

- Población pediátrica
- En estudios clínicos de Privigen con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos. En informes de poscomercialización, se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos en niños, es ligeramente superior que en los adultos.

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

- **Modificación de dosificación/ grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto CCDS V6.0 Actualizado combinado con CCDS V7.0 Actualizado, fecha de revisión Diciembre de 2018**

Nueva dosificación/ grupo etario

Dosis

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación. En terapia de reemplazo se puede necesitar individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la respuesta clínica. Los siguientes regímenes de dosificación se dan como guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

El régimen de dosificación deberá alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de por lo menos 5 a 6 g/l. Se requiere de 3 a 6 meses después del inicio de la terapia para que el equilibrio ocurra. La dosis de

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inicio recomendada es 0.4 a 0.8 g/kg de peso corporal (pc), seguida de por lo menos 0.2 g/kg pc cada 3-4 semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel mínimo de 5 a 6 g/l es del orden de 0.2 a 0.8 g/kg pc/ mes. El intervalo de dosis cuando el estado estacionario ha sido alcanzado varía de 3 a 4 semanas. Los niveles mínimos deberán medirse a fin de ajustar la dosis e intervalo de dosis.

Terapia de reemplazo en mieloma o en leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; terapia de reemplazo en niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes
La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g/kg pc cada 3 a 4 semanas.

Púrpura trombocitopénica inmunológica

Para el tratamiento de un episodio agudo, 0.8 a 1 g/kg pc en el día uno, que se puede repetir una vez dentro de los 3 días o, 0.4 g/kg pc diariamente por 2 a 5 días. El tratamiento se puede repetir si ocurre una recaída.

Síndrome de Guillain-Barré

0.4 g/kg pc/día durante 5 días. La experiencia en niños es limitada.

Enfermedad de Kawasaki

Deben administrarse de 1.6 a 2.0 g/kg pc en dosis divididas por 2 a 5 días, o 2.0 g/kg pc como dosis única. Los pacientes deberán recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

- La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El tratamiento a largo plazo durante 25 semanas depende de la respuesta del paciente a la terapia de mantenimiento. La dosis de mantenimiento eficaz más baja y el régimen de dosificación son para ajustarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Alotrasplante de médula ósea

El tratamiento con inmunoglobulina humana puede emplearse como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de



infecciones y para la prevención de la reacción del injerto contra el huésped, la dosificación debe ajustarse individualmente.

Habitualmente, la dosis inicial es de 0.5 g/kg pc/semana, comenzando siete días antes del trasplante. El tratamiento se continúa hasta 3 meses después del trasplante. En caso de persistir el déficit de producción de anticuerpos se recomienda una dosis de 0.5 g/kg pc/mes hasta que los niveles de anticuerpos de IgG regresen a la normalidad.

Las recomendaciones de dosis se resumen en la siguiente tabla:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones	Dosis	Intervalos entre inyecciones
Terapia de reemplazo en <i>Síndromes de inmunodeficiencia primaria</i>	dosis inicial: 0.4–0.8 g/kg pc	cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 5–6 g/l
	después: 0.2–0.8 g/kg pc	
<i>Síndromes de inmunodeficiencia secundaria</i>	0.2–0.4 g/kg pc	cada 3–4 semanas para alcanzar concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 4–6 g/l
<i>Niños con infección de VIH congénita e infecciones recurrentes</i>	0.2–0.4 g/kg pc	cada 3–4 semanas
Inmunomodulación <i>Púrpura trombocitopénica inmunológica</i>	0.8–1 g/kg pc	el primer día; la terapia se puede repetir una vez en el término de 3 días
	o	durante 2–5 días
<i>Síndrome de Guillain-Barré</i>	0.4 g/kg pc/día 0.4 g/kg pc /día	durante 5 días
<i>Enfermedad de Kawasaki</i>	1.6–2 g/kg pc	distribuido en varias dosis durante 2–5 días, en combinación con ácido acetilsalicílico
	o	como dosis única en combinación con ácido acetilsalicílico
	2 g/kg pc	• en dosis divididas durante 2–5 días • • cada 3 semanas durante 1–2 días
<i>Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)</i>	dosis inicial: 2 g/kg pc • dosis mantenimiento: 1 g/kg pc	de
Alotrasplante de médula ósea — <i>Tratamiento de infecciones y prevención de la reacción del injerto contra el huésped</i>	0.5 g/kg pc	semanalmente, desde 7 días antes hasta 3 meses después del trasplante
— <i>Déficit persistente de producción de anticuerpos</i>	0.5 g/kg pc	mensualmente hasta la normalización del nivel de anticuerpos

pc = peso corporal

Uso del producto en niños

En el estudio fundamental de fase III que se realizó en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n=80), se trató a 19 pacientes de entre 3 y 11 años de edad y a 15 pacientes de entre 12 y 18 años de edad. En un estudio de extensión realizado en pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria (n=55), se trató a 13 pacientes de edades

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comprendidas entre 3 y 11 años y a 11 pacientes de edades comprendidas entre 12 y 18 años.

En un estudio clínico con 57 pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica crónica, se trató a 2 pacientes pediátricos (de 15 y 16 años de edad). No se necesitó ajuste de dosis para niños en ninguno de estos tres estudios.

Los reportes de la bibliografía indican que las inmunoglobulinas intravenosas son eficaces en niños con PDIC. Sin embargo, no hay datos disponibles acerca de Privigen al respecto.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o al excipiente.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas homólogas, particularmente, en casos muy raros de deficiencia de IgA, donde el paciente presenta anticuerpos contra la IgA.

Nuevas precauciones y advertencias

Privigen contiene el excipiente L-prolina. Los médicos deben considerar el riesgo/beneficio de Privigen en pacientes con hiperprolinemia I y II de forma individual.

Determinados efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada en la sección «Dosis/Administración: Método de administración» y debe seguirse estrictamente. Los pacientes deben ser observados y monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo durante el periodo de infusión y de ahí en adelante.

Ciertas reacciones adversas podrán aparecer más frecuentemente:

- en caso de alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA,
- en pacientes tratados por primera vez con inmunoglobulina humana normal, o, en casos raros, por cambio de otro producto de inmunoglobulina humana normal, o por reinicio del tratamiento después de un descanso prolongado.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A menudo es posible evitar complicaciones potenciales si se garantiza que:

- **los pacientes no tengan sensibilidad a la inmunoglobulina humana normal, mediante una infusión inicial lenta del producto (0.3 ml/kg pc/h);**
- **durante la infusión los pacientes sean monitoreados cuidadosamente respecto de la aparición de síntomas de cualquier tipo. Especialmente, en pacientes que reciban inmunoglobulina humana normal por primera vez, o sean transferidos de otro producto a base de inmunoglobulina, o al reinicio del tratamiento después de un reposo prolongado, se debe realizar un monitoreo durante la primera infusión y una hora después, a fin de detectar posibles efectos adversos. Todos los demás pacientes deben ser observados como mínimo durante 20 minutos después de la administración.**

Si se presenta una reacción adversa se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpirla completamente. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

Sí aparecieran síntomas de shock, se deberá implementar el tratamiento médico estándar.

Las dosis más altas pueden estar asociadas con un aumento en la tasa de eventos adversos. Por lo tanto, debe buscarse la más baja dosis efectiva para cada paciente y establecer cuidadosamente la rutina de monitoreo.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión.

Hipersensibilidad

Son raras las reacciones de hipersensibilidad genuinas. Pueden presentarse en los pacientes con anticuerpos anti-IgA. La IgIV no está indicada para pacientes con deficiencia selectiva de IgA, donde esta es la única anomalía preocupante.

Raras veces puede suceder que la inmunoglobulina humana normal cause un descenso de la presión sanguínea con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían anteriormente tolerado el tratamiento con inmunoglobulina humana normal.

Anemia hemolítica

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos de grupos sanguíneos (por ej., anti-A y anti-B) que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR. El proceso de fabricación de Privigen incluye un paso de cromatografía de inmutafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente anticuerpos sanguíneos de los grupos A y B (isoaglutininas A y B).

No se dispone de datos clínicos de Privigen producido con IAC.

Se han producido casos aislados de disfunción/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis o de coagulación intravascular diseminada que en algunos casos han provocado la muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se trata de una sola administración o de si se divide en varios días; y grupo sanguíneo A, B o AB (grupo sanguíneo distinto de 0) y un estado inflamatorio subyacente. Como este evento fue reportado comúnmente en pacientes con grupo sanguíneo A, B o AB (grupo sanguíneo distinto de 0) que reciben dosis altas para indicaciones distintas a una Inmudoficiencia Primaria (IDP), se recomienda una mayor vigilancia.

La hemólisis se ha descrito en raras ocasiones en pacientes que siguen una terapia de reemplazo para una inmunodeficiencia primaria.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante una infusión de IgIV o después de ésta, el médico encargado del tratamiento puede considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se han descrito casos de aparición del síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con IgIV. No obstante, la suspensión del tratamiento ha dado lugar a la remisión de dicho síndrome en el plazo de unos días sin dejar secuelas. El síndrome suele comenzar entre varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo dan con frecuencia resultados positivos de pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteínas hasta varios cientos de mg/dl.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El síndrome de meningitis aséptica se da con mayor frecuencia en asociación con un tratamiento de altas dosis de IgIV (2 g/kg).

Tromboembolismo

Hay evidencia clínica de una relación entre la administración de IgIV y los eventos tromboembólicos, tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral (incluido el derrame), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos se deben probablemente a un aumento relativo de la viscosidad sanguínea cuando se usan inmunoglobulinas en pacientes con riesgo. Por lo tanto, se recomienda actuar con especial precaución al recetar e infundir inmunoglobulina intravenosa a pacientes con sobrepeso y a pacientes con factores de riesgo preexistentes a episodios tromboembólicos (por ej., edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, enfermedades trombofílicas congénitas o adquiridas, inmovilización durante periodos prolongados, hipovolemia grave, enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, la velocidad de la infusión y la dosificación de los productos de IgIV deberán ser lo más bajas que sea posible.

Insuficiencia renal aguda

En pacientes bajo terapia intravenosa con inmunoglobulina se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. En la mayoría de los casos se identificaron factores de riesgo tales como una insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicación concomitante nefrotóxica o edad superior a 65 años.

En caso de trastorno de la función renal se debe considerar la suspensión de la IgIV.

Aunque los informes sobre trastornos de la función renal y la insuficiencia renal aguda se han relacionado con la administración de muchos productos de IgIV autorizados que contienen diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, la proporción de productos que contienen sacarosa como estabilizante fue desproporcionadamente alta. Por lo tanto, en pacientes con riesgo se debe considerar el uso de preparados de IgIV exentos de sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, la velocidad de infusión y la dosificación de los productos de IgIV deberán ser las más bajas posibles.

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI)

En casos muy raros, puede producirse un edema pulmonar no cardiogénico tras el tratamiento con productos a base de IgIV. La TRALI se caracteriza por dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Por lo general, los síntomas se manifiestan entre 1y 6 horas de la administración del tratamiento.

Supervise a los pacientes en busca de reacciones pulmonares adversas. Las TRALI podrán tratarse utilizando la terapia de oxígeno con un soporte ventilatorio adecuado.

Seguridad del patógeno

- **Privigen es producido a partir del plasma humano. Entre las medidas habituales para evitar infecciones que pudieran resultar de la utilización de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, se incluye la selección de los donadores, las pruebas realizadas en donaciones individuales y mezclas de plasmas para marcadores específicos de infección y la introducción de pasos eficaces de fabricación para la inactivación/remoción de virus. Sin embargo, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano. Esto también es válido en el caso de cualquier virus desconocido o emergente y otros agentes patógenos.**

- **Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura, como el de la inmunodeficiencia humana (VIH), el de la hepatitis B (VHB) y el de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.**

-

- **La experiencia clínica demuestra que no hay transmisión de infecciones de hepatitis A o del parvovirus B19 por inmunoglobulinas, y además se asume que el contenido de anticuerpos representa una contribución importante a la seguridad viral.**

-

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda tomar nota del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre Privigen, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Contenido de sodio

Privigen es, en esencia, un producto sin sodio (tiene un contenido bajo de sodio ≤ 1 mmol/l).

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, se espera que las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo se apliquen a la población pediátrica.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

- No se dispone de datos clínicos controlados sobre la administración de Privigen a mujeres embarazadas, por lo cual en estos casos se debe actuar con precaución. Los productos de IgIV han mostrado que pueden atravesar la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre.

-

- Sin embargo, la prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, sobre el feto ni el recién nacido.

-

No se encontraron signos de toxicidad directa o indirecta, con efectos sobre el embarazo, así como, sobre el desarrollo embrionario y fetal en estudios experimentales con el excipiente L-prolina realizados en animales.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos cuya vía de entrada son las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se esperan efectos perjudiciales sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

- La capacidad de conducir o utilizar máquinas puede verse alterada por algunas de las reacciones adversas que se asocian a Privigen. Los pacientes

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que presenten reacciones adversas durante el tratamiento deben esperar a que estas se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

-
- Nuevas reacciones adversas
-

Efectos no deseados

- En la administración intravenosa de inmunoglobulina humana, pueden producirse ocasionalmente reacciones adversas como escalofríos, cefalea, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

-

- Rara vez, la inmunoglobulina humana, puede causar reacciones de hipersensibilidad con un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

-

- Con el uso de la inmunoglobulina humana, se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

-

- Se han observado reacciones hemolíticas entre pacientes con los grupos sanguíneos A, B y AB (grupo sanguíneo distinto de 0). En raras ocasiones, se podría desarrollar anemia hemolítica que precise de una transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV.

- Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina y/o de la insuficiencia renal aguda.

-

- En muy raras ocasiones, se han presentado lesiones pulmonares agudas asociadas con la transfusión y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, derrame cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se realizaron seis estudios clínicos con Privigen: en pacientes con IDP, con PTI y con PDIC, respectivamente. En el estudio principal sobre la IDP, se incluyeron 80 pacientes, tratados con Privigen. De ellos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión sobre la IDP, se incluyeron 55 pacientes

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y fueron tratados con Privigen. Los dos estudios de PTI contaron con la participación de 57 pacientes cada uno, mientras que en los dos estudios sobre PDIC participaron 28 y 207 pacientes, respectivamente.

Las principales Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) observadas en los seis estudios clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

- La siguiente tabla muestra un resumen de las reacciones adversas a los medicamentos descritas en los seis estudios, categorizadas según la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia definidos en el MedDRA. La frecuencia de cada infusión se evaluó según las siguientes definiciones: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). En el caso de las RAM espontáneas observadas tras la comercialización, la frecuencia se categoriza como desconocida.

Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos no deseados en orden de frecuencia decreciente.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



• Sistema MedDRA de clasificación de órganos y sistemas	• Reacción adversa • Término preferido de MedDRA	• Categoría de frecuencia RAM
• Infecciones e infestaciones	• Meningitis aséptica	• Poco común
• Trastornos de la sangre y del sistema linfático	• Anemia, hemólisis (incluida la anemia hemolítica), leucopenia.	• Común
	• Anisocitosis (incluida microcitosis), trombocitosis	• Poco común
	• <u>Disminución del conteo de neutrófilos</u>	• <u>Desconocida</u>
• Trastornos del sistema inmunitario	• Hipersensibilidad	• Común
	• Choque anafiláctico	• Desconocida
• Trastornos del sistema nervioso	• Cefalea (incluida la cefalea sinusal, las migrañas y las molestias en la cabeza, cefalea tensional)	• Muy común
	• Mareo (incluido el vértigo)	• Común
	• Somnolencia, temblores	• Poco común
• Trastornos cardíacos	• Palpitaciones taquicardia	• Poco común
• Trastornos vasculares	• Hipertensión, rubefacción (incluido el sofoco, la hiperemia), • • -hipotensión. •	• Común
	• Eventos tromboembólicos, vasculitis (incluido el trastorno vascular periférico)	• Poco común
	• Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión	• Desconocida
• Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	• Disnea (incluido el dolor torácico, molestia en el pecho y respiración dolorosa)	• Común
• Trastornos gastrointestinales	• Náuseas	• Muy común
	• Vómitos, diarrea, dolor abdominal	• Común
• Trastornos hepatobiliares	• Hiperbilirrubinemia	• Común
• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	• Trastornos de la piel (incluido exantema, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación cutánea)	• Común
• Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	• Mialgia (incluidos espasmos musculares, rigidez musculoesquelética y dolor musculoesquelético)	• Común
• Trastornos renales y urinarios	• Proteinuria, el aumento de la creatinina sanguínea	• Poco común
	• Insuficiencia renal aguda	• Desconocida
• Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	• Dolor (incluido dolor de espalda, dolor en las extremidades, artralgia, dolor de cuello y dolor de cara), pirexia (incluidos escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluida nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, ampollas orofaríngeas y rigidez de garganta)	• Muy común
	• Fatiga, astenia (incluida debilidad muscular)	• Común
	• Dolor en el lugar de la inyección	• Poco común

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



• Investigaciones	• Disminución de la hemoglobina (incluida disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución de hematocritos), Prueba de Coombs (directa) con resultado positivo , incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa e incremento de la deshidrogenasa láctica sanguínea	• Común
---	--	---

Por seguridad con respecto a los agentes transmisibles y detalles adicionales sobre los factores de riesgo, ver la sección «Advertencias y precauciones».

- Población pediátrica
- En estudios clínicos de Privigen con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos. En informes de poscomercialización, se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos en niños, es ligeramente superior que en los adultos.

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. ZOMACTON® 4mg

Expediente : 19993232
Radicado : 20191019162
Fecha : 05/02/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:
Cada vial contiene 4mg de Somatropina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Zomacton está indicado para el tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debida a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento y para el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner confirmado a través de un análisis cromosómico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Zomacton no debe administrarse a niños prematuros ni recién nacidos por contener alcohol bencílico.

Zomacton no debe utilizarse cuando hay evidencia de tumor maligno activo. Los tumores intracraneales deben permanecer inactivos y la terapia antitumoral debe haberse completado antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. Se deberá suspender el tratamiento en caso de evidencia de crecimiento tumoral.

Zomacton no debe utilizarse para promover el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Los pacientes que sufren un estado crítico agudo derivado de complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos por accidente, fallo respiratorio agudo u otras condiciones similares no deberán ser tratados con Zomacton.

En niños con enfermedad crónica renal deberá retirarse el tratamiento con Zomacton tras el trasplante renal.

Precauciones y advertencias:

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada.

Zomacton no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que poseen baja estatura debido a la confirmación genética del Síndrome Prader-Willi, a menos que también dispongan de un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han reportado casos de apnea de sueño y muerte repentina tras iniciar la terapia con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea de sueño, o infección respiratoria no identificada.

Se han comunicado casos raros de hipertensión intra-craneal benigna. En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda realizar un examen de fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no hay evidencia suficiente para orientar en la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento es necesario monitorizar con cuidado los síntomas de hipertensión intracraneal.

Se han comunicado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, así como en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes sin factores de riesgo tratados con hormona de crecimiento.

Como con todos los productos que contienen somatropina, un porcentaje pequeño de pacientes pueden desarrollar anticuerpos a la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no hay ningún efecto en el crecimiento. Se debe realizar un análisis de los anticuerpos a la somatropina en cualquier paciente que no responda a la terapia.

La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, por tanto, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por tanto, se debe realizar una monitorización de la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo se debe monitorizar estrechamente la terapia sustitutiva estándar cuando se administra un tratamiento con somatropina.

Debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina se debe monitorizar a los pacientes para detectar una posible intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, podría requerirse un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con productos que contienen somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben estar monitorizados estrechamente durante la terapia con somatropina. Zomacton debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados con frecuencia para conocer la progresión ó recurrencia de la enfermedad subyacente. En niños que han sobrevivido al cáncer, se ha notificado un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina tras su primera neoplasia. Los tumores intracraneales, en particular meningiomas, fueron los más frecuentes de estas neoplasias secundarias en pacientes tratados con radiación en la cabeza en su primera neoplasia.

El tratamiento debe ser interrumpido cuando existe progresión ó recurrencia de la lesión.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con enfermedades malignas previas se debe prestar especial atención a señales y síntomas que indiquen una recaída.

Durante un rápido crecimiento puede tener lugar escoliosis en cualquier niño. Durante el tratamiento con somatropina se deberán monitorizar los signos de escoliosis.

En los pacientes con alteraciones endocrinas puede desarrollarse con mayor frecuencia desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur.

En caso de que el paciente en tratamiento con Zomacton empezara a desarrollar una cojera o dolor en rodilla o cadera, este acontecimiento debería comunicarse inmediatamente a su médico.

Los efectos del tratamiento con la hormona de crecimiento en la recuperación, se han estudiado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos gravemente enfermos que sufrían complicaciones derivadas de una cirugía cardíaca, cirugía abdominal, politraumatismo o fallo respiratorio agudo. La mortalidad fue mayor (42% vs 19%) entre los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis 5,3 a 8 mg/día) en comparación con aquellos tratados con placebo. Basándonos en esta información, este tipo de pacientes no deberían ser tratados con hormona de crecimiento. Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento en pacientes gravemente enfermos, los beneficios sobre la continuación del tratamiento en esta situación, deben sopesarse frente a los riesgos potenciales.

Aunque raro, la pancreatitis deberá considerarse en niños tratados con somatropina, especialmente en aquellos que desarrollen dolor abdominal.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de cloruro sódico (23mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

Reacciones adversas:

La administración subcutánea de hormona de crecimiento puede provocar una pérdida o ganancia de tejido adiposo en el lugar de inyección. En raras ocasiones los pacientes desarrollaron dolor ó picor cutáneo en el lugar de inyección.

	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco Frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raros (<1/10.000)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas			Neoplasia maligna, neoplasia		(niños) leucemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia		
Trastornos del sistema inmunológico		Formación de anticuerpos			
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	(adultos) Hiperglucemia moderada	(niños) Tolerancia de la glucosa modificada	Hipoglucemia, Hiperfosfatemia	Diabetes mellitus tipo II	
Trastornos psiquiátricos			Trastornos de personalidad		
Trastornos del sistema nervioso	(adultos) Dolor de cabeza, (adultos) parestesia	Dolor de cabeza, (adultos) hipertensión, (adulto) insomnio	Somnolencia, nistagmo	Neuropatía, hipertensión intracraneal, (niños) insomnio, (niños) parestesia	
Trastornos oculares			Edema de papila, diplopía		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo		
Trastornos cardíacos			Taquicardia, (adulto) hipertensión	(niños) hipertensión	
Trastornos gastrointestinales			Vómitos, dolor abdominal, flatulencia, náusea	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Lipodistrofia, atrofia de la piel, dermatitis exfoliativa, urticaria, hirsutismo, hipertrofia de la piel		
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo	(adultos) Artralgia, (adultos) mialgia	(niños) Artralgia, (niños) mialgia, (adultos) rigidez en las extremidades	Atrofia muscular, dolor óseo, síndrome del túnel carpiano, (niños) rigidez en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria, hematuria, poliuria, frecuencia miccional/polaquiuria, anomalías urinarias		

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Secreción genital, (adultos) ginecomastia		(niños) ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	(adultos) Edema, (adultos) edema periférico	(niños) Edema, (niños) edema periférico, reacciones en el lugar de inyección, astenia	Debilidad, atrofia en el lugar de inyección, hemorragia en el lugar de inyección, protuberancia en el lugar de inyección, hipertrofia		
Exploraciones complementarias				Pruebas de la función renal anormales	

Se ha reportado pancreatitis post-comercialización durante el tratamiento con GH (frecuencia desconocida) Anticuerpos anti-somatropina: la proteína somatropina puede dar lugar a la formación de anticuerpos. Dependiendo del producto en cuestión, se han identificado estos anticuerpos en un porcentaje definido de la población tratada. Su capacidad de unión y sus valores son generalmente bajos, con ninguna consecuencia clínica. Sin embargo, se debe realizar análisis de detección de estos anticuerpos en caso de ausencia de respuesta al tratamiento con somatropina.

Leucemia: se han reportado casos (muy raros) de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento, alguno de ellos tratados con somatropina e incluidos en los registros de seguimiento post-comercialización. Sin embargo, no existe una evidencia de un mayor riesgo de leucemia sin factores de predisposición.

Se han reportado, en niños tratados con hormona de crecimiento, desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur ocurre más frecuentemente en casos de alteraciones endocrinas y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en caso talla baja. Pero se desconoce si estas dos patologías son más frecuentes o no durante el tratamiento con somatropina. Una molestia, un dolor en la cadera y/o en la rodilla debe evocar su diagnóstico.

Otras reacciones adversas se pueden considerar como efecto de clase, como la hiperglucemia debido al descenso de la sensibilidad de la insulina, el descenso del nivel de tiroxina libre y el posible desarrollo de una hipertensión intracraneal benigna.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe la acción promotora del crecimiento de los productos que contienen somatropina.

Los pacientes con deficiencia de ACTH deben recibir de forma ajustada su terapia sustitutiva con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitor sobre la hormona de crecimiento.

Altas dosis de andrógenos, estrógenos o esteroides anabolizantes pueden acelerar la maduración ósea y por lo tanto podrían reducir el aumento de talla final.

Debido a que somatropina puede provocar una resistencia a la insulina, debe ajustarse la dosis de insulina en pacientes diabéticos que reciban simultáneamente Zomacton.

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina podría incrementar el aclaramiento de compuestos que se metabolizan a través de los isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej. Esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporinas) puede estar especialmente aumentado, lo que conlleva a bajos niveles plasmáticos de estos compuestos. La significación clínica se desconoce.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El tratamiento con Zomacton únicamente debe ser utilizado bajo la supervisión de un médico especialista, con experiencia en el diagnóstico de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.

La dosis y forma de administración de Zomacton debe individualizarse para cada paciente.

La duración del tratamiento, generalmente de varios años, dependerá del beneficio terapéutico máximo alcanzado.

Deficiencia en Hormona de Crecimiento

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda generalmente una dosis de 0,17 - 0,23 mg/kg de peso corporal (correspondiente a 4,9 mg/m² – 6,9 mg/m² de área de superficie corporal) por semana dividido en 6 - 7 inyecciones subcutáneas (correspondiente a una inyección diaria de 0,02- 0,03 mg/kg de peso corporal ó 0,7 - 1,0 mg/m² de área de superficie corporal). No debe excederse la dosis semanal total de 0,27 mg/kg ó 8 mg/m² de área de superficie corporal (correspondiente a inyecciones diarias de hasta aproximadamente 0,04 mg/kg).

Síndrome de Turner

Se recomienda generalmente una dosis de 0,33 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 9,86 mg/m²/área de superficie corporal) por semana dividido en 6-7 inyecciones subcutáneas (correspondiente a una inyección diaria de 0,05 mg/kg de peso corporal ó a 1,40-1,63 mg/m² /área de superficie corporal).

Forma de administración

La administración subcutánea de hormonas de crecimiento puede causar la pérdida o el aumento de tejido adiposo en el lugar de la inyección, por lo tanto se debe alternar los sitios de inyección.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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. 20191019162
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191019162

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

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, revisada la versión 6 del PGR, se solicita allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación de los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina.

3.6.2. HERCEPTIN® SOLUCIÓN INYECTABLE SC 600mg/5mL

Expediente : 20158417
Radicado : 20191024864
Fecha : 12/02/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:
Cada vial contiene 600 mg/5 ml en solución inyectable de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Cancer De Mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Contraindicaciones:

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

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

Reacciones adversas:

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas

La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infeción	Muy frecuente
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
	Infección urinaria	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Frecuente
Trastornos del sistema Inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
	Mareos	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente

Interacciones:

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

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

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin i.v. o Herceptin s.c.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación s.c., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas.

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyra (trastuzumab emtansina).

La formulación S.C. de Herceptin no debe usarse para la administración I.V., sino que se administrará exclusivamente mediante inyección s.c.

No es preciso administrar una dosis de carga.

La dosis fija recomendada de Herceptin S.C. es de 600 mg, cada 3 semanas independientemente del peso del paciente.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos 2,5 cm de distancia de la anterior zona de inyección antigua, en piel sana y nunca en lugares donde la piel esté enrojecida,

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contusionada, dolorosa a la palpación o dura. Si durante el tratamiento con Herceptin S.C. es preciso administrar por vía S.C. otros medicamentos, estos se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

Herceptin s.c. en vial

Cuando se utilice la solución inyectable de Herceptin (vial), la dosis se administrará durante 2-5 minutos, cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

- ☐ Las pacientes con CMM deben ser tratadas con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.
- ☐ Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año.
- ☐ Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Herceptin i.v. hasta la progresión de la enfermedad.

Si se omite una dosis de Herceptin s.c., se recomienda administrar cuanto antes la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida). El intervalo entre las dosis posteriores de Herceptin s.c. no debe ser inferior a 3 semanas.

Reducción de la dosis

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir la dosis de quimioterapia o mantener su administración.

Ancianos

Los datos indican que la edad no influye en la distribución, el metabolismo y la eliminación de Herceptin. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

Niños y adolescentes

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin pacientes pediátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos 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. 20191024864
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191024864

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

Adicionalmente, dado los posibles errores de administración la Sala considera que debe diferenciarse en el nombre comercial del producto de acuerdo a la vía de administración, por tanto debe tener información independiente, lo que adquiere mayor relevancia al considerar las diferencias en indicaciones.

Revisada la versión del plan de gestión de riesgos-PGR – CoreVersión: 4.0, PGR – EUVersión: 20.0 del PGR, se solicita allegar PGR que contenga la totalidad de riesgos identificados, potenciales e información faltante para el producto Herceptin.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. VACUNAS ROTATEQ® Y ROTARIX®

Radicado : 20191039216

Fecha : 05/03/2019

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a los siguientes puntos asociados a los productos de a la Intercambiabilidad de vacunas entre Rotavirus RotaTeq® y Rotarix®, conocer los estudios de intercambiabilidad, y las nuevas directrices de los fabricantes al respecto.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no existen estudios para demostrar la intercambiabilidad de las vacunas de la referencia; sin embargo, de acuerdo a la información exigida y presentada para el otorgamiento de registro sanitario a las diferentes vacunas para rotavirus, la Sala ha concluido favorablemente sobre la utilidad y seguridad de cada una de ellas.

Teniendo en cuenta que son productos terapéuticos cuyo mecanismo de acción está encaminado a prevenir la diarrea por rotavirus mediante el reto anticipado del sistema inmune con esquemas de aplicaciones secuenciales, existe la eventualidad de que un niño(a) que haya recibido una primera dosis con una de las vacunas de la referencia, ésta no se encuentre disponible para la subsiguiente aplicación, condición en la cual la Sala no encuentra evidencia clínica o inconveniente desde el punto de vista farmacológico para completar el esquema de vacunación en el proceso de inmunización con la otra vacuna. Otras agencias reguladoras (como en Canadá y Nueva Zelanda) ante este tipo de eventualidad están de acuerdo con este planteamiento.

3.7.2. HIRUDOID GEL 0,3 g

Radicado : 20191039588 / 20191039595
Fecha : 05/03/2019

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a la clasificación del producto de la referencia como medicamento de síntesis o medicamento biológico.

CONCEPTO: Revisado el estado del arte referido a los mecanismos de obtención, producción y comercialización del producto de la referencia y los enfoques de otras agencias regulatorias, frente a la solicitud de que se precise si el principio activo polisulfato de mucopolisacárido (órgano heparinoide luiropol) es un medicamento que por sus características químicas, físicas y farmacológicas además de su proceso de obtención y procesamiento se pueda registrar como medicamento convencional la Sala Especializada de Moléculas

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los productos que contengan este principio activo podrían evaluarse como medicamento no biológicos, por tanto deberían presentarse a evaluación farmacológica únicamente cuando se trate de una modificación de concentración, forma farmacéutica, indicación o posología.

3.7.3. L-GLUTAMINA POLVO PARA RECONSTITUIR

Radicado : 20191044676

Fecha : 12/03/2019

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a los siguientes puntos asociados al producto de la referencia:

- Consultar si el producto L-Glutamina polvo para reconstituir 5g/100mL corresponde a medicamento de síntesis química o un suplemento dietario. Lo anterior debido a que en el Acta No. 15 de 2018 SEMNNIMB de la comisión revisora, numeral 3.2.1.1 recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto en referencia.
- En caso de que el producto de la referencia sea considerado como un medicamento de síntesis química, indicar si la norma farmacológica 21.4.1.0.N10 puede ser aplicada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe estar clasificado como medicamento, sin embargo cabe dentro de la Norma Farmacológica de suplementos nutricionales con aplicaciones terapéuticas, con la Norma: 21.4.1.0.N30.

Adicionalmente, la Sala aclara el concepto del Acta No. 15 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1 y recomienda retirar de principio activo L-glutamina de la Norma Farmacológica: 17.9.0.0.N50.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7.4 ALIMTA®

Radicado : 20191045023

Fecha : 12/03/2019

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora consulta de aclaración al concepto emitido en Acta No. 07 del 2018, numeral 3.2.4.1 para el producto Keytruda®, sobre si el concepto emitido acerca de la nueva indicación de Keytruda® puede ser extendido a Alimta® (Pemetrexed) de tal forma que se entienda que la siguiente indicación se encuentra aprobada para Pemetrexed:

Pemetrexed, en combinación con Pembrolizumab y quimioterapia con platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, avanzado o metastásico y sin mutaciones EGFR o ALK.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que es viable que se incluya para el principio activo pemetrexed la indicación así: Pemetrexed, en combinación con Pembrolizumab y quimioterapia con platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, avanzado o metastásico y sin mutaciones EGFR o ALK.

3.7.5. FLUIMUCIL (N-ACETILCISTEÍNA)

Radicado : 20181193365

Fecha : 21/09/2018

Interesado : Zambon Colombia S.A

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Abril de 2019 al interesado Zambon Colombia S.A con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto fluimucil (N-acetilcisteína) (concepto. Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4.).

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8. ACLARACIONES

3.8.1. TOXINA DE *Clostridium botulinum* TIPO A

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo a información reciente publicada con respecto a la real eficacia del principio activo de la referencia en la indicación: “alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica”, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los productos contengan como principio activo toxina de *Clostridium botulinum* tipo a para que se justifique el balance riesgo beneficio actual en esta indicación.

3.8.2. NEURONOX® 100 UI

Expediente : 20049559

Radicado : 20181096862 / 20181187713

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.19., en el sentido de indicar que de acuerdo a la información reciente publicada con respecto a la real eficacia del principio activo de la referencia en la indicación: “alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica”, el interesado debe justificar el balance riesgo beneficio actual en esta indicación.

3.8.3. DENG VAXIA

Expediente : 20094756

Radicado : 2015081304 / 2015092206 / 2016190062

Fecha : 01/03/2018

Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada 0,50000 ml polvo liofilizado contiene Virus CYD del dengue, Serotipo 1, Virus CYD del dengue, Serotipo 2, Virus CYD del dengue, Serotipo 3, Virus CYD del dengue, Serotipo 4

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Forma Farmacéutica:

Polvo Para Solución Inyectable

Indicaciones :

Dengvaxia® está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 16 años que viven en áreas endémicas.

Contraindicaciones y advertencias:

No debe recibir dengvaxia® si usted o su hijo:

- es menor de 9 años de edad
- es alérgico (hipersensible) a los principios activos o a cualquiera de los otros ingredientes de dengvaxia® que se enumeran en la sección composición.
- ha desarrollado una reacción alérgica después de una administración anterior de dengvaxia®.

Entre las señales de una reacción alérgica se encuentran erupción con comezón, dificultad para respirar e inflamación de la cara y de la lengua.

- tiene una enfermedad con fiebre moderada o alta o una enfermedad aguda. En este caso, su médico pospondrá la administración de dengvaxia® hasta que usted o su hijo se haya recuperado.
- tiene un sistema inmunitario debilitado, debido a defectos genéticos, infección por el VIH o terapias que afecten al sistema inmunitario (por ejemplo dosis altas de corticoesteroides o quimioterapia).
- está embarazada.
- está en periodo de lactancia.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicitud para la evaluación de cumplimiento a condicionamientos (incluido el inserto) por parte de la SEMPB de la Evaluación Farmacológica aprobada bajo Resolución 2016042250 del 12/10/2016 y emitida en Acta No. 15 de 2016 SEMPB numeral 3.1.1.14 y Acta No. 24

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 2016 II parte numeral 3.12.3, respecto al producto de referencia, con el fin de proceder con la concesión o negación del Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que el interesado debe presentar el protocolo de investigación fase 4.

Así mismo, allegar el resultado final del estudio CDY 14.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe presentar un informe detallado sobre aspectos de seguridad emergentes a raíz de la campaña de vacunación masiva desarrollada en Filipinas en 2016. Igualmente, pronunciarse sobre el documento de posición de la OMS de septiembre de 2018 frente a la vacuna para el dengue

La información derivada de ese análisis debe incluirse en el plan de gestión de riesgos.

El inserto será evaluado una vez se haga la evaluación completa del producto.

Sin embargo, de acuerdo al conocimiento de la Sala la indicación debe quedar restringida únicamente para pacientes seropositivos.

3.8.4. CRESEMBA

Expediente : 20131147

Radicado : 2017106929 / 2017186363 / 20181011106 / 20191033261

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 08 de 2018 numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB, en el sentido de indicar que las precauciones y advertencias, reacciones adversas y las interacciones son las siguientes:

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos antifúngicos azólicos. La hipersensibilidad al isavuconazol podría causar reacciones adversas como por ejemplo: hipotensión, insuficiencia respiratoria, disnea, erupción farmacológica, prurito y erupción cutánea.

Reacciones asociadas con la perfusión

Durante la administración intravenosa de isavuconazol, se notificaron reacciones asociadas con la perfusión que incluyen hipotensión, disnea, mareos, parestesia, náuseas y dolor de cabeza. Si se producen estas reacciones, se debe interrumpir la perfusión.

Reacciones adversas cutáneas graves

Durante el tratamiento con medicamentos antifúngicos azólicos, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome Stevens-Johnson. Si un paciente desarrolla una reacción adversa cutánea grave, se debe suspender el tratamiento con CRESEMBA.

Cardiovascular

Acortamiento QT

CRESEMBA está contraindicado en pacientes con síndrome de QT corto familiar.

En un estudio sobre el síndrome de QT en sujetos humanos sanos, el isavuconazol acortó el intervalo QTc de manera dependiente de la concentración. Para la pauta posológica de 200 mg la diferencia de media por mínimos cuadrados (MMC) con el placebo fue de 13,1ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 17,1; 9,1 ms]. El aumento de la dosis a 600 mg dio lugar a una diferencia entre el MMC y el placebo de 24,6 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 28,7; 20,4 ms].

Se recomienda tener precaución al recetar CRESEMBA a pacientes que están tomando otros medicamentos conocidos por disminuir el intervalo QT, como la rufinamida.

Transaminasas hepáticas elevadas

Se han notificado transaminasas hepáticas elevadas en los estudios clínicos. Rara vez es necesario interrumpir el tratamiento de CRESEMBA debido al



aumento de los niveles de transaminasas hepáticas. Cuando esté indicado clínicamente, se debe considerar el control de las enzimas hepáticas.

Insuficiencia hepática grave

CRESEMBA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo. Se debe realizar un estrecho seguimiento de los pacientes para controlar la toxicidad potencial del fármaco.

Uso concomitante con otros medicamentos

Inhibidores de la CYP3A4/5

Ketoconazol está contraindicado. Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4/5, cabe esperar un efecto menos pronunciado. No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA al administrarlo con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar.

Inductores de la CYP3A4/5

La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma de isavuconazol, y se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

Sustratos de la CYP CYP3A4/5 incluyendo los inmunosupresores

El Isavuconazol se puede considerar un inhibidor moderado de la CYP3A4/5, y la exposición sistémica a medicamentos metabolizados por la CYP3A4 puede aumentar si se administra junto con CRESEMBA. El uso concomitante de CRESEMBA con sustratos de la CYP3A4 como los inmunosupresores tacrolimus, sirolimus o ciclosporina puede aumentar la exposición sistémica a estos medicamentos. Puede que sea necesario realizar una monitorización terapéutica del medicamento y ajustar la dosis durante la administración conjunta.

Sustratos de la CYP2B6

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El isavuconazol es un inductor de la CYP2B6. La exposición sistémica a los medicamentos metabolizados por la CYP2B6 puede disminuir al administrarse junto con CRESEMBA. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar junto con sustratos de la CYP2B6, especialmente medicamentos con un estrecho índice terapéutico, como ciclofosfamida, con CRESEMBA. El uso del sustrato de la CYP2B6 efavirenz con CRESEMBA está contraindicado debido a que efavirenz es un inductor moderado de la CYP3A4/5.

Sustratos de P-gp

Isavuconazol puede aumentar la exposición de los medicamentos que son sustratos de P-gp. Al administrar de forma concomitante con CRESEMBA, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos que son sustratos de P-gp, especialmente los medicamentos con un estrecho índice terapéutico, como digoxina, colchicina y dabigatrán etexilato.

Limitaciones sobre los datos clínicos

Los datos clínicos para isavuconazol en el tratamiento de mucormicosis están limitados a un estudio clínico prospectivo no controlado en 37 pacientes con mucormicosis probada o probable que recibieron isavuconazol como tratamiento primario, o porque otros tratamientos antifúngicos (anfotericina B) no son apropiados.

Para especies individuales de *Mucorales*, los datos sobre la eficacia clínica están muy limitados, a menudo a uno o dos pacientes (ver sección 5.1). Los datos sobre la sensibilidad están disponibles solo en un pequeño subconjunto de casos. Estos datos indican que las concentraciones de isavuconazol necesarias para la inhibición *in vitro* son muy variables entre géneros y especies del orden de los *Mucorales*, y generalmente superiores a las concentraciones necesarias para inhibir las especies *Aspergillus*. Se debe tener en cuenta que para la mucormicosis, no existe ningún estudio de determinación de dosis, por lo que se administró a los pacientes la misma dosis de isavuconazol que se utilizó para el tratamiento de aspergilosis invasiva.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de CRESEMBA en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

CRESEMBA no se debe tomar durante el embarazo excepto en pacientes con infecciones por hongos graves o potencialmente mortales, a los que puede

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrarse isavuconazol si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para el feto.

Mujeres en edad fértil

CRESEMBA no está recomendado para el uso en mujeres en edad fértil que no utilicen ningún método anticonceptivo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que el isavuconazol/metabolitos se excretan en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con CRESEMBA.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de isavuconazol en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han demostrado alteraciones en la fertilidad en ratas macho o hembra.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La frecuencia de las reacciones adversas que aparecen en la Tabla 2 está basada en datos recopilados a partir de 403 pacientes con infecciones fúngicas invasivas tratados con Cresemba en estudios de fase 3.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes fueron pruebas bioquímicas hepáticas elevadas (7,9%), náuseas (7,4%), vómitos (5,5%), disnea (3,2%), dolor abdominal (2,7%), diarrea (2,7%), reacción en el lugar de inyección (2,2%), dolor de cabeza (2,0%), hipocalcemia (1,7%) y erupción cutánea (1,7%).

Las reacciones adversas que con frecuencia condujeron a suspender de forma permanente el tratamiento con CRESEMBA fueron estado de confusión (0,7%), insuficiencia renal aguda (0,7%), aumento de la bilirrubina en sangre (0,5%), convulsiones (0,5%), disnea (0,5%), epilepsia (0,5%), insuficiencia respiratoria (0,5%) y vómitos (0,5%).

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas con isavuconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas presentada según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuente (de $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas a medicamentos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia [^] , pancitopenia, leucopenia [^] , anemia [^]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad [^]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalcemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición [^] ,
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Delirio ^{^#} ,
Poco frecuentes	Depresión, insomnio [^]
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes	Convulsiones [^] , síncope, mareos, parestesia [^] , Encefalopatía, presíncope, neuropatía periférica, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia, palpitaciones Aleteo auricular, QT del electrocardiograma acortado, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Tromboflebitis [^]
Poco frecuentes	Colapso circulatorio, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, [^] insuficiencia respiratoria aguda [^]
Poco frecuentes	Broncoespasmo, taquipnea, hemoptisis, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal [^] ,
Poco frecuentes	Dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal
Trastornos hepato biliarios	
Frecuentes	Pruebas bioquímicas hepáticas elevadas [^] #
Poco frecuentes	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Erupción cutánea [^] , prurito
Poco frecuentes	Petequias, alopecia, erupción farmacológica, dermatitis [^]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor torácico [^] , fatiga, reacción en el sitio de inyección [^]
Poco frecuentes	Edema periférico, [^] malestar general, astenia

[^] Indica que se ha producido la agrupación de términos adecuados preferidos en un concepto médico único.

Ver la siguiente sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El delirio incluye reacciones de estado de confusión.

Las pruebas bioquímicas hepáticas elevadas incluyen acontecimientos de aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, incremento del lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, prueba anómala de la función hepática y aumento de las transaminasas.

Efectos de laboratorio

En un estudio clínico de doble ciego, aleatorizado controlado con placebo que incluyó 516 pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos, se notificaron transaminasas hepáticas elevadas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) más de 3 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (LSN) al finalizar el tratamiento del estudio en el 4,4% de los pacientes que fueron tratados con Cresemba. Se desarrollaron elevaciones marcadas de las transaminasas hepáticas de más de 10 veces superior al Límite Superior de la Normalidad

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(ULN) en el 1,2% de pacientes que fueron tratados con isavuconazol.

Interacciones:

Posibles medicamentos que pueden afectar la farmacocinética del isavuconazol

El isavuconazol es un sustrato de la CYP3A4 y la CYP3A5. La administración conjunta de los medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede aumentar las concentraciones en plasma del isavuconazol. La administración conjunta de los medicamentos que son inductores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede disminuir las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Medicamentos que inhiben la CYP3A4/5

La administración conjunta de CRESEMBA con inhibidores potentes de la CYP3A4/5 como el ketoconazol está contraindicada, dado que este medicamento puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4 como la claritromicina, indinavir y saquinavir, cabe esperar un efecto menos pronunciado, basado en su potencia relativa. No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA al administrarlo junto con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar.

No está garantizado el ajuste de la dosis para los inhibidores moderados o leves de la CYP3A4/5.

Medicamentos que inducen la CYP3A4/5

La administración conjunta de Cresemba con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina está contraindicada, dado que estos medicamentos pueden disminuir significativamente las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma del isavuconazol, se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

La administración junto con dosis altas de ritonavir (200 mg o más dos veces al día) está contraindicada, dado que el ritonavir a altas dosis puede inducir la CYP3A4/5 y disminuir las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Posibilidad de que Cresemba afecte las exposiciones de otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4/5

El isavuconazol es un inhibidor moderado de la CYP3A4/5, la administración de CRESEMBA junto con medicamentos que son sustratos de la CYP3A4/5 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Medicamentos metabolizados por la CYP2B6

El isavuconazol es un inductor leve de la CYP2B6, la administración conjunta de CRESEMBA puede causar una disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de la CYP2B6.

Medicamentos transportados por el P-gp en el intestino

El isavuconazol es un inhibidor leve de la glucoproteína P (P-gp), la administración junto con CRESEMBA puede causar la disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de P-gp.

Medicamentos transportados por la BCRP

El isavuconazol es un inhibido *in vitro* de la BCRP, y las concentraciones en plasma de los sustratos de la BCRP pueden, por consiguiente, aumentar. Se debe proceder con precaución al administrar Cresemba de forma concomitante con los sustratos de la BCRP.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos excretados por vía renal mediante proteínas de transporte

El isavuconazol es un inhibidor leve del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). La administración de Cresemba junto con medicamentos que son sustratos del OCT2 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Sustratos de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

El isavuconazol es un inhibidor leve de la UGT. La administración de CRESEMBA junto con medicamentos que son sustratos de la UGT puede causar un aumento leve de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Tabla de interacción

Las interacciones entre el isavuconazol y los medicamentos administrados de forma conjunta aparecen en la siguiente Tabla (el aumento se indica así “↑”, la disminución se indica “↓”), ordenado por clase terapéutica. A menos que se indique lo contrario, los estudios detallados en la Tabla se han realizado con la dosis recomendada de CRESEMBA.

Interacciones

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, Cmax (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración
Anticonvulsivos		
Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (inductores potentes de la CYP3A4/5)	Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir (la inducción de la CYP3A mediante carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital).	La administración concomitante de CRESEMBA y carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital está contraindicada.
Antibacterianos		

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rifampicina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC_{tau}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 75% (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y rifampicina está contraindicada.
Rifabutina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y rifabutina está contraindicada.
Nafcilina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y nafcilina está contraindicada.
Claritromicina (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas del fármaco pueden aumentar
Antifúngicos		
Ketoconazol (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC_{tau}: ↑ 422% C_{max}: ↑ 9% (Inhibición de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y ketoconazol está contraindicada

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	CYP3A4/5)	
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4).	La administración concomitante de CRESEMBA y la hierba de San Juan está contraindicada
Inmunosupresores		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (Sustratos de la CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 6% Sirolimus: AUC_{inf}: ↑ 84% C_{max}: ↑ 65% Tacrolimus: AUC_{inf}: ↑ 125% C_{max}: ↑ 42% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus: si fuera necesario realizar un control de los niveles en plasma y del ajuste de la dosis apropiada.
Mofetil micofenolato (MMF) (Sustrato de la UGT)	Ácido micofenólico (MMF, metabolito activo): AUC_{inf}: ↑ 35% C_{max}: ↓ 11% (Inhibición de la UGT)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. MMF: se recomienda realizar un control de las toxicidades relacionadas con el MMF.
Prednisona (Sustrato de la	Prednisolona (metabolito activo):	Se debe evitar la administración conjunta a menos

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CYP3A4)	AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↓ 4% (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	que el posible beneficio supere el riesgo.
Opioides		
Opiáceos de acción corta (alfentanil, fentanil) (Sustrato de la CYP3A4/5)	No estudiado. Puede aumentar las concentraciones del opiáceo de acción corta. (Inhibición de la CYP3A4/5).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Opiáceos de acción corta (alfentanil, fentanil): supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Metadona (Sustrato de la CYP3A4/5, 2B6 y 2C9)	S-metadona (isómero del opiáceo inactivo) AUC_{inf}: ↓ 35% C_{max}: ↑ 1% 40% de reducción en la semivida terminal R-metadona (isómero de opiáceo activo). AUC_{inf}: ↓ 10% C_{max}: ↑ 4% (Inducción de la	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metadona: no es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	CYP2B6)	
Antineoplásico		
Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina) (Sustratos de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones del alcaloide de la vinca pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Alcaloides de la vinca: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Ciclofosfamida (Sustrato de la CYP2B6)	No estudiado. Las concentraciones de ciclofosfamida pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Ciclofosfamida: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia y, si fuera necesario el aumento de la dosis.
Metotrexato (Sustrato de BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroximetabolito: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mecanismo desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metotrexato: no es necesario ajustar la dosis.
Otros	No estudiado.	No es necesario

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antineoplásicos (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán) (Sustratos de la BCRP)	Las concentraciones de daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán pueden aumentar. (Inhibición de la BCRP)	ajustar la dosis de CRESEMBA. Daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Antieméticos		
Aprepitant (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Antidiabéticos		
Metformina (Sustrato de OCT1, OCT2 y MATE1)	Metformina: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibición del OCT2)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metformina: reducción de la dosis si fuera necesario.
Repaglinida (Sustrato de la CYP2C8 y del	Repaglinida: AUC _{inf} : ↓ 8%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



OATP1B1)	C _{max} : ↓ 14%	Repaglinida: no es necesario ajustar la dosis.
Anticoagulantes		
Dabigatrán etexilato (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de dabigatrán etexilato pueden aumentar. (Inhibición de P-gp).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Dabigatrán etexilato tiene un estrecho índice terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Warfarina (Sustrato de la CYP2C9)	S-warfarina AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarina AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Warfarina: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos antirretrovirales		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (Inhibidores y sustratos potentes de la CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min, ss} : ↓ 16%a) Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mecanismo	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Lopinavir/ritonavir: no es necesario ajustar la dosis para lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	desconocido) Isavuconazol: AUC_{tau}: ↑ 96% C_{max}: ↑ 74% (Inhibición de la CYP3A4/5)	cada 12 horas, pero se debe supervisar cuidadosamente cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica.
Ritonavir (a dosis de 200 mg cada 12 horas o más) (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. El ritonavir a dosis altas puede disminuir significativamente las concentraciones de isavuconazol. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y las dosis altas de ritonavir (200 mg cada 12 horas o más) está contraindicada
Efavirenz (Inductor moderado de la CYP3A4/5 y sustrato de la CYP2B6)	No estudiado. Las concentraciones de efavirenz pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6) Las concentraciones del fármaco isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y efavirenz está contraindicada.
Etravirina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y etravirina está contraindicada.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indinavir (Inhibidor y sustrato potentes de la CYP3A4/5)	Indinavir:b) AUC_{inf}: ↓ 36% C_{max}: ↓ 52% (Mecanismo desconocido) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Indinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario, el aumento de la dosis.
Saquinavir (Inhibidor potente de la CYP3A4)	No estudiado. Las concentraciones de saquinavir pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar (inhibición de la CYP3A4). Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas del fármaco pueden aumentar. Saquinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis
Otros inhibidores de la proteasa (p. ej. amprenavir, nelfinavir)	No estudiado. Las concentraciones del inhibidor de proteasa pueden disminuir (como se observó con	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Inhibidores de la proteasa:

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(Inhibidores y sustratos potentes o moderados de la CYP3A4/5)	lopinavir/ritonavir) o aumentar. (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5).	supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis.
Otro NNRTI (p. ej. delavirdina y nevirapina) (Inductores y sustratos de las CYP3A4/5 y 2B6)	No estudiado. Las concentraciones de NNRTI pueden disminuir (inducción de la CYP2B6 mediante isavuconazol) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. NNRTI: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis.
Antiácidos		
Esomeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Isavuconazol: AUC_{tau}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 5%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Esomeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Omeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Omeprazol: AUC_{inf}: ↓ 11% C_{max}: ↓ 23%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Omeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos hipoglucemiantes		

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Atorvastatina y otras estatinas (sustratos de la CYP3A4 p. ej., simvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (Sustratos de la CYP3A4/5 y/o de la BCRP)	Atorvastatina: AUC_{inf}: ↑ 37% C_{max}: ↑ 3% No se estudiaron otras estatinas. Las concentraciones de estatinas pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5 o la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Basándose en los resultados con atorvastatina, no es necesario ajustar la dosis de estatina. Se recomienda hacer un seguimiento de control de las reacciones adversas típicas de las estatinas.
Pioglitazona (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Antiarrítmicos		
Digoxina (Sustrato de P-gp)	Digoxina: AUC_{inf}: ↑ 25% C_{max}: ↑ 33% (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Digoxina: Se deben controlar las concentraciones séricas de digoxina y se deben usar para el ajuste de la dosis de digoxina.
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol y noretisterona (Sustratos de la CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 14%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Etinilestradiol y

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CYP3A4/5)	Noretisterona AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	noretisterona: no es necesario ajustar la dosis.
Antitusivo		
Dextrometorfano (Sustrato de la CYP2D6)	Dextrometorfano: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextroorfano (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Dextrometorfano: no es necesario ajustar la dosis.
Benzodiazepinas		
Midazolam (Sustrato de la CYP3A4/5)	Midazolam oral: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Midazolam: se recomienda la supervisión cuidadosa de signos clínicos y síntomas y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Medicamento para el tratamiento de la gota		
Colchicina (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de colchicina pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. La colchicina tiene un estrecho índice terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		reducción de la dosis.
Productos naturales		
Cafeína (Sustrato de la CYP1A2)	Cafeína: AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 1%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Cafeína: no es necesario ajustar la dosis.
Ayudas para dejar de fumar		
Bupropión (Sustrato de la CYP2B6)	Bupropión: AUC_{inf}: ↓ 42% C_{max}: ↓ 31% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Bupropión: aumento de la dosis si fuera necesario.

NNRTI, inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; P-gp, P-glicoproteína.

a) % de reducción de la media de los valores de concentración mínima

b) Indinavir solo se estudió después de una dosis única de 400 mg de isavuconazol.

AUC_{inf} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas extrapolada al infinito desde el último tiempo de extracción disponible; **AUC_{tau}** = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas durante el intervalo de 24 h en el estado estacionario; **C_{max}** = concentración plasmática máxima; **C_{min,ss}** = concentración mínima en el estado estacionario.

Siendo las 16:00 del día 25 de Abril de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

MARIANA ACEVEDO SANCHEZ
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

LINA MARIA CABANZO CASTRO
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

ANA MARIA PEDROZA PASTRANA
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

LUCIA AYALA RODRIGUEZ
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018