



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 15 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 12, 13, 14, 15 y 16 DE JULIO DE 2021
SESIÓN ORDINARIA 9, 10, 11, 12 y 13 DE AGOSTO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

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
Andrey Forero Espinosa
Edwin Leonardo Lopez Ortega
Guillermo José Pérez Blanco

Invitados:

Adriana Magally Monsalve Arias
Nicolas Gonzalez Velasquez
Natalia Ardila Chantre
Giovanni Ocasión Fagua
Nayive Rodriguez Rodriguez

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sandra Lorena Charris Moreno

Secretario de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos
Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. RINVOQ™

Expediente : 20188308
Radicado : 20201162836 / 20201196064 / 20211117724
Fecha : 17/06/2021
Interesado : Abbvie S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 15 mg de Upadacitinib

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 15.2 Lista de excipientes
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias y a veces mortales en pacientes que reciben RINVOQ. Las infecciones serias más frecuentes informadas por el uso de RINVOQ incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evite el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han sido expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección oportunista o seria
- que han residido en o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para descartar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ. Interrumpir RINVOQ si un paciente desarrolla una infección oportunista o seria. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ debe someterse a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido; debe iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente y se debe interrumpir RINVOQ si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. RINVOQ puede reanudarse una vez que se controla la infección.

Tuberculosis

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente.

Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual.

Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TB, incluso los pacientes con resultado negativo en las pruebas de infección latente de TB antes de iniciar la terapia.

Reactivación viral

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos. Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que el episodio se resuelva.

La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos.

Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo



las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

Malignidad

El riesgo de malignidades, incluyendo linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma. Se desconoce el efecto de la terapia con RINVOQ en las malignidades.

Se observaron malignidades en los estudios clínicos de RINVOQ. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC, por sus siglas en inglés) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado casos de NMSC en pacientes tratados con RINVOQ. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel para todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluido RINVOQ. Si se presentan características clínicas de TVP / EP, los pacientes deben ser evaluados de inmediato, seguido de un tratamiento adecuado. Algunos de estos eventos pueden ser graves y conducir a la muerte.

Toxicidad embrionaria y fetal

Con base en los estudios en animales RINVOQ puede causar daño fetal. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

Parámetros del laboratorio

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC <1000 células/mm³). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

Linfopenia: se informaron casos de ALC <500 células/mm³ en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dL. La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse o debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la tabla 1.

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Elevaciones de las enzimas hepáticas
El tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo. Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos. Si se observan aumentos en la ALT o AST durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ hasta que se excluya este diagnóstico.

Productos medicinales inmunodepresores
La combinación con otros inmunodepresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y FARMes biológicos u otros inhibidores de la cinasa Janus (JAK) no se ha evaluado en estudios clínicos y no se recomienda debido a que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Perforaciones gastrointestinales
Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con RINVOQ, aunque no se conoce el papel de la inhibición de JAK en éstos. En dichos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoide estaban recibiendo terapia de base con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Artritis reumatoide
Resumen tabulado de reacciones adversas Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 añospaciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 2630 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 1607 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron tres estudios controlados con placebo (1035 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 1042 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo por hasta 12-14 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento			
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre (CPK) ALT aumentado AST aumentado Aumento de peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX. La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 1.2 % en comparación con el 0.6 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 %, en comparación con el 0.4 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las infecciones serias reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de tuberculosis activa para el grupo de RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.5 % en comparación con el 0.3 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue $<0.1\%$ en comparación con $<0.1\%$ en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6% en comparación con el 0.2% en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de malignidad excluyendo el NMSC para el grupo con RINVOQ 15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 0.8 por 100 años de paciente.

Perforaciones gastrointestinales

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.2% en comparación con el 0% en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, hubo dos (0.2%) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ 15 mg en comparación con un evento (0.1%) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de VTE (0.2%) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y no hubo eventos en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de VTE para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una medición, en 2.1% y 1.5% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con 1.5% y 0.7% , respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST ≥ 3 veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8% y el 0.4% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con el 1.9% y el 0.9% , respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la Semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L .
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L .

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfocinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

Neutropenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

Anemia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/dL en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ 15 mg como en el grupo con placebo. Se debe realizar seguimiento de marcadores de anemia.

Dermatitis atópica

Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 2893 pacientes con dermatitis atópica fueron tratados con RINVOQ en estudios clínicos, lo que representa aproximadamente 2096 años-paciente de exposición, de los cuales 614 estuvieron expuestos por al menos un año. En los tres estudios globales de fase 3, 1238 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 246 estuvieron expuestos por al menos un año y 1242 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 263 estuvieron expuestos por al menos un año.

Se integraron cuatro estudios globales controlados con placebo (un estudio de fase 2 y tres estudios de fase 3) (899 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día, 906 pacientes con RINVOQ 30 mg una vez al día y 920 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con placebo hasta por 16 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas que se indica a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes simple ^b Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal ^c	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	
Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
^a Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores ^b Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral ^c Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal			

El perfil de seguridad de RINVOQ con tratamiento a largo plazo fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16.

Reacciones Adversas Específicas

Infecciones

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 39 % y del 43 %, respectivamente, en comparación con el 30 % del grupo placebo. La tasa a largo plazo de infecciones para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 123.7 y 139.1 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección seria durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0.6 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones serias de los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.4 y 3.4 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente. La infección seria informada con mayor frecuencia fue neumonía.

Tuberculosis

En estudios clínicos controlados con placebo durante 16 semanas, no se notificaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. La tasa general a largo plazo de

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tuberculosis para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

Todas las infecciones oportunistas (excluyendo TB y herpes zóster) notificadas en los estudios globales de AD fue eccema herpético. En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de eccema herpético durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.7 % y del 0.8 %, respectivamente, en comparación con el 0.4 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de eccema herpético para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.1 y 2.2 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 3.8 y 5.3 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de malignidades, excluyendo NMSC, durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de malignidades, excluyendo NMSC, para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0 y 0.7 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Perforaciones gastrointestinales

No se notificaron casos de perforaciones intestinales en ninguno de los grupos de tratamiento.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo durante 16 semanas, no se presentaron eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con 1 evento (0.1 %) en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa para el tratamiento de RINVOQ en todos los estudios clínicos de AD fue <0.1 por cada 100 años-paciente.

Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, la alanina transaminasa (ALT) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, se observó en el 0.7 %, el 1.4 % y el 1.1% de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En estos ensayos, los niveles elevados de aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición se observaron en el 1.2 %, 1.1 % y el 0.9 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de niveles elevados de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia del aumento de ALT/AST permaneció estable en el tiempo, incluyendo los estudios de extensión a largo plazo.

Niveles elevados de lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos relacionados con la dosis en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. En estudios controlados de hasta 16 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Después de la semana 16 se observaron pequeños incrementos en el colesterol LDL.

Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, se observaron incrementos relacionados con la dosis en los valores de creatinina fosfocinasa (CPK). Los niveles elevados de CPK $>5 \times$ (ULN) se notificaron en el 3.3 %, 4.4 % y el 1.7 % de los pacientes durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los aumentos $>5 \times$ ULN fueron transitorios y no requirieron discontinuación del tratamiento.

Neutropenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones relacionadas con la dosis en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.4 %, 1.3 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permaneció estable a un valor menor que el valor basal en el tiempo, incluso con la terapia extendida.

Linfopenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.1 %, 0.3 % y 0.1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En los estudios controlados con placebo, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dL en al menos una medición se presentaron en el 0 %, 0.1 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes entre los 12 y los 17 años de edad, pesando al menos 40 kg y con dermatitis atópica fueron tratados en los estudios de fase 3. El perfil de seguridad para RINVOQ 15 mg fue similar en adolescentes y adultos.

Interacciones

Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol). RINVOQ 15 mg una vez al día debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4. No se recomienda la dosis de RINVOQ 30 mg una vez al día para pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de CYP3A4.

Inductores fuertes de la CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4 (como rifampicina), lo que puede reducir el efecto terapéutico de RINVOQ. Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RINVOQ se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4.

Poblaciones específicas

Dosificación en poblaciones especiales

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pediátrica

Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan <40 kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

Artritis reumatoide

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal.

No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Dosificación recomendada

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día. RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARMES sintéticos convencionales.

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg o 30 mg una vez al día para adultos. Considerar la selección de la dosis con base en la condición individual del paciente.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día para adolescentes que pesan al menos 40 kg. RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesan menos de 40 kg.

Terapias tópicas concomitantes

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

RINVOQ se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Los inhibidores tópicos de calcineurina se pueden usar en áreas sensibles como el rostro, el cuello, y las áreas intertriginosas y genitales.

Administración
Las tabletas de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.
Las tabletas de RINVOQ deben tragarse enteras. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

Inicio de la dosis
Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC) inferior a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) inferior a 1000 células/mm³ o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL.

Dosis olvidada
Si se olvida una dosis de RINVOQ, debe tomarse tan pronto como sea posible. La dosis subsiguiente debe tomarse a la hora programada regularmente.

Interrupción de la dosis
El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección.

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ANC es <1000 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ALC es <500 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor.
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es <8 g/dL y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de una lesión hepática inducida por el medicamento.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátrica

Dermatitis atópica
Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan <40 kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

Artritis reumatoide
Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

Geriátrica
De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal.

No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

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. 2021006920 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica sin fines de Registro Sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201162836

CONCEPTO: Revisada la respuesta presentada por el interesado al requerimiento del concepto del Acta No.03 de 2021, SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado adjunta información clínica adicional a 52 semanas de los estudios M16-045, M16-046, M16-047 y M18-891, los cuales están programados para 136 semanas de seguimiento. Los resultados interinos a las 52 semanas no despejan las dudas en cuanto al balance beneficio-riesgo dado la identificación de EA graves como neoplasias y riesgo incrementado de eventos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en ingles), los cuales cobran especial importancia en tratamientos que se proyectan a largo plazo.

La Sala considera prudente esperar los resultados de los estudios en curso con mayor tiempo de seguimiento para obtener un mejor conocimiento del perfil de seguridad que permita establecer un balance beneficio-riesgo más robusto.

Por consiguiente, la Sala recomienda negar la solicitud de evaluación farmacológica sin fines de registro sanitario para Upadacitinib en la indicación "...tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica".

3.1.1.2. XIDROPA® DROXIOPA 100mg CÁPSULA

Expediente : 20178250
Radicado : 20201058216
Fecha : 12/03/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 100mg de Droxidopa

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Droxidopa está indicado para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática, que produce mareos ortostáticos, sensación de desvanecimiento severos, causada por disautonomías primarias, como: enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y falla autonómica pura, adicionalmente en deficiencia de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, y neuropatía autonómica no diabética.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a droxidopa o a cualquier componente de su formulación

Precauciones y advertencias:

Preocupaciones relacionadas con los efectos adversos:

Anafilaxia / reacciones alérgicas: se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones pueden incluir anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria; Es posible que sea necesario un tratamiento de emergencia. Suspenda el uso e inicie el soporte médico inmediato si ocurre una reacción de hipersensibilidad.

Hipertensión supina: Droxidopa puede causar o exacerbar la hipertensión en decúbito supino, de tal manera que se aconseje a los pacientes que eleven la cabecera de la cama cuando descansen o duerman. En caso de duda, se recomienda monitorizar la presión arterial en posición supina antes y durante el tratamiento y con mayor frecuencia cuando aumente las dosis. Reduzca o suspenda droxidopa si persiste la hipertensión en decúbito supino. La presión arterial debe controlarse, tanto en decúbito supino como en la posición recomendada para dormir con almohadas. Se recomienda la última dosis del día administrarla al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.

Hiperpirexia y confusión: Se ha reportado un complejo de síntomas similares al síndrome neuroléptico maligno; Los síntomas incluyen hiperpirexia y confusión. Observe a los pacientes con cuidado con cambios en la dosis o cuando se administre concomitantemente levodopa o si el paciente está recibiendo neurolépticos.

Problemas relacionados con la enfermedad:

- Enfermedad cardiovascular: Droxidopa puede exacerbar la cardiopatía isquémica existente, las arritmias y falla cardíaca congestiva; considere el riesgo potencial antes de iniciar la terapia.
- Implicaciones para el embarazo: No hay datos disponibles sobre el uso de droxidopa en mujeres embarazadas ni del riesgo de defectos congénitos importantes o aborto y aunque droxidopa no ha producido toxicidad reproductiva significativa en ratas o conejos hembra embarazadas o en sus fetos, se han observado eventos adversos en algunos estudios de reproducción animal.
- Consideraciones en lactancia materna: No se sabe si droxidopa se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, no es recomendada su prescripción en lactancia materna.

Reacciones adversas:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas más comunes que ocurren droxidopa son:

Sistema Nervioso Central: Cefalea (6% a 13%), vértigo (4 a 10%), hiperpirexia y confusión.

Cardiovascular: Hipertensión (2% to 7%). El riesgo de hipertensión en decúbito supino fue mayor en los que tomaron droxidopa vs placebo, aunque el análisis combinado de estudios no demostró un riesgo significativamente mayor en comparación con placebo

Gastrointestinal: Náusea (9%)

Ensayos a largo plazo: Estos estudios de etiqueta abierta han reportados caídas, infecciones del tracto urinario, y síncope.

Estudios Postmarketing: Han reportado: Dolor abdominal, agitación, visión borrosa, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, confusión, delirio, diarrea, fatiga, alucinaciones, hiperpirexia, reacción de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea, urticaria), deterioro de memoria, y pancreatitis

Tabla 6: Eventos adversos reportados con droxidopa

Sistema	Evento
Sistema Nervioso Central	Cefalea, vértigo, confusión, caídas, síncope agitación, accidente cerebrovascular, deterioro de memoria e hiperpirexia
Cardiovascular	Hipertensión, dolor de pecho y fatiga
Gastrointestinal	Náusea, dolor abdominal, diarrea y pancreatitis
Infecciones	Infecciones del tracto urinario,
Ojos	Visión borrosa
Piel	Erupción cutánea y urticaria

Interacciones:

Carbidopa: Puede disminuir el efecto terapéutico de Droxidopa. Carbidopa puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo de Droxidopa.

Inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa, Sin embargo, el uso concomitante de inhibidores selectivos de MAO-B, si se pueden administrar, como rasagilina o selegilina, ya que estos se permitieron en los ensayos clínicos con droxidopa

Norepinefrina: Puede aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Agonistas del receptor serotonina 5-HT1D: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Efedrina, midodrina, triptanos y Linezolid: Pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de XIDROPA® (Droxidopa) es:

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En hipotensión ortostática neurogénica: Dosis inicial de 100 mg 3 veces al día por vía oral; se puede incrementar 100 mg 3 veces al día cada 24 a 48 horas según respuesta sintomática, con dosis máxima de 1800 mg / día.

Dosificación en condiciones especiales:

Falla renal:

- Depuración de creatinina > 30 mL / min: No es necesario realizar ajustes de dosis. En depuración de creatinina ≤ 30 mL / minuto: no se ha estudiado a profundidad. Por tal razón no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

Insuficiencia hepática:

- Un análisis farmacocinético en cuanto a la función hepática, evaluada por aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina total, no influyó con la exposición de droxidopa, sin embargo, no se han realizado estudios con pacientes de falla hepática. Al parecer no se necesitan ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve a moderada.

Adulto mayor:

- No es necesario ajustar dosis en geriatría.
- Pediatría No se ha establecido la seguridad y eficacia de droxidopa en pacientes pediátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015254 emitido mediante Acta No. 17 de 2020 numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201058501
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201058501

CONCEPTO: Revisada la respuesta presentada por el interesado al requerimiento del concepto del Acta No.17 de 2020, SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica por cuanto no da respuesta satisfactoria, no allega información clínica adicional que soporte el uso de Droxidopa en la indicación *“tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática, que produce mareos ortostáticos, sensación de desvanecimiento severos, causada por disautonomías primarias, como: enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y falla autonómica pura, adicionalmente en deficiencia de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, y neuropatía autonómica no diabética”*.

En cuanto al estudio de Bioequivalencia la Sala recomienda negar los perfiles de disolución para optar por proporcionalidad de dosis para el producto Xidropa 100 mg tabletas recubiertas fabricado por Legrand S.A. teniendo en cuenta que los perfiles de disolución a pH 4,5 no son similares ni se demostró ausencia de condiciones de inmersión. Si las diferentes dosis del producto de prueba no muestran perfiles de disolución similares, debido a la ausencia de condiciones de inmersión en cualquiera de los medios anteriores, esto debe ser justificado, mostrando perfiles de disolución similares al probar la misma dosis por vaso (por ejemplo. dos comprimidos de 5 mg

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frente a un comprimido de 10 mg) o mostrando el mismo comportamiento en el producto de referencia (Resolución 1124 de 2016 numeral 10.3.2.1).

3.1.1.3. XIDROPA® DROXIOPA 300 mg CÁPSULA DURA

Expediente : 20178274
Radicado : 20201058501
Fecha : 12/03/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 300mg de Droxidopa

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Droxidopa está indicado para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática, que produce mareos ortostáticos, sensación de desvanecimiento severos, causada por disautonomías primarias, como: enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y falla autonómica pura, adicionalmente en deficiencia de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, y neuropatía autonómica no diabética.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a droxidopa o a cualquier componente de su formulación

Precauciones y advertencias:

Preocupaciones relacionadas con los efectos adversos:

Anafilaxia / reacciones alérgicas: se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones pueden incluir anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria; Es posible que sea necesario un tratamiento de emergencia. Suspenda el uso e inicie el soporte médico inmediato si ocurre una reacción de hipersensibilidad.

Hipertensión supina: Droxidopa puede causar o exacerbar la hipertensión en decúbito supino, de tal manera que se aconseje a los pacientes que eleven la cabecera de la cama cuando descansen o duerman. En caso de duda, se recomienda monitorizar la presión arterial en posición supina antes y durante el tratamiento y con mayor frecuencia cuando aumente las dosis. Reduzca o suspenda droxidopa si persiste la hipertensión en decúbito supino. La presión arterial debe controlarse, tanto en decúbito supino como en la posición recomendada para dormir con almohadas. Se recomienda la última dosis del día administrarla al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.

Hiperpirexia y confusión: Se ha reportado un complejo de síntomas similares al síndrome neuroléptico maligno; Los síntomas incluyen hiperpirexia y confusión. Observe a los pacientes con cuidado con cambios en la dosis o cuando se administre concomitantemente levodopa o si el paciente está recibiendo neurolépticos.

Problemas relacionados con la enfermedad:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- **Enfermedad cardiovascular:** Droxidopa puede exacerbar la cardiopatía isquémica existente, las arritmias y falla cardíaca congestiva; considere el riesgo potencial antes de iniciar la terapia.
- **Implicaciones para el embarazo:** No hay datos disponibles sobre el uso de droxidopa en mujeres embarazadas ni del riesgo de defectos congénitos importantes o aborto y aunque droxidopa no ha producido toxicidad reproductiva significativa en ratas o conejos hembra embarazadas o en sus fetos, se han observado eventos adversos en algunos estudios de reproducción animal.
- **Consideraciones en lactancia materna:** No se sabe si droxidopa se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, no es recomendada su prescripción en lactancia materna.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes que ocurren droxidopa son:

Sistema Nervioso Central: Cefalea (6% a 13%), vértigo (4 a 10%), hiperpirexia y confusión.

Cardiovascular: Hipertensión (2% to 7%). El riesgo de hipertensión en decúbito supino fue mayor en los que tomaron droxidopa vs placebo, aunque el análisis combinado de estudios no demostró un riesgo significativamente mayor en comparación con placebo

Gastrointestinal: Náusea (9%)

Ensayos a largo plazo: Estos estudios de etiqueta abierta han reportados caídas, infecciones del tracto urinario, y síncope.

Estudios Postmarketing: Han reportado: Dolor abdominal, agitación, visión borrosa, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, confusión, delirio, diarrea, fatiga, alucinaciones, hiperpirexia, reacción de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea, urticaria), deterioro de memoria, y pancreatitis

Tabla 6: Eventos adversos reportados con droxidopa

Sistema	Evento
Sistema Nervioso Central	Cefalea, vértigo, confusión, caídas, síncope agitación, accidente cerebrovascular, deterioro de memoria e hiperpirexia
Cardiovascular	Hipertensión, dolor de pecho y fatiga
Gastrointestinal	Náusea, dolor abdominal, diarrea y pancreatitis
Infecciones	Infecciones del tracto urinario,
Ojos	Visión borrosa
Piel	Erupción cutánea y urticaria

Interacciones:

Carbidopa: Puede disminuir el efecto terapéutico de Droxidopa. Carbidopa puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo de Droxidopa.

Inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa, Sin embargo, el uso concomitante de inhibidores selectivos de MAO-B, si se



pueden administrar, como rasagilina o selegilina, ya que estos se permitieron en los ensayos clínicos con droxidopa

Norepinefrina: Puede aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Agonistas del receptor serotonina 5-HT_{1D}: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Efedrina, midodrina, triptanos y Linezolid: Pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de XIDROPA® (Droxidopa) es:

En hipotensión ortostática neurogénica: Dosis inicial de 100 mg 3 veces al día por vía oral; se puede incrementar 100 mg 3 veces al día cada 24 a 48 horas según respuesta sintomática, con dosis máxima de 1800 mg / día.

Dosificación en condiciones especiales:

Falla renal:

- Depuración de creatinina > 30 mL / min: No es necesario realizar ajustes de dosis. En depuración de creatinina ≤30 mL / minuto: no se ha estudiado a profundidad. Por tal razón no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

Insuficiencia hepática:

- Un análisis farmacocinético en cuanto a la función hepática, evaluada por aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina total, no influyó con la exposición de droxidopa, sin embargo, no se han realizado estudios con pacientes de falla hepática. Al parecer no se necesitan ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve a moderada.

Adulto mayor:

- No es necesario ajustar dosis en geriatría.
- Pediatría No se ha establecido la seguridad y eficacia de droxidopa en pacientes pediátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015564 emitido mediante Acta No. 17 de 2020 numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201058501
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201058501

CONCEPTO: Revisada la respuesta presentada por el interesado al requerimiento del concepto del Acta No.17 de 2020, SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3 la Sala Especializada

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica por cuanto no da respuesta satisfactoria, no allega información clínica adicional que soporte el uso de Droxidopa en la indicación *“tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática, que produce mareos ortostáticos, sensación de desvanecimiento severos, causada por disautonomías primarias, como: enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y falla autonómica pura, adicionalmente en deficiencia de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, y neuropatía autonómica no diabética”*.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES

3.2.1 KESIMPTA

Expediente : 20190663
Radicado : 20201190427 / 20211113764
Fecha : 11/06/2021
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

Cada 0.4 ml contiene 20 mg de Ofatumumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Kesimpta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR).

Contraindicaciones:

Kesimpta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ofatumumab o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la inyección

Las manifestaciones (locales) de reacciones en la zona de inyección observadas en los estudios clínicos fueron eritema, hinchazón, picazón y dolor.

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección que se observaron en los estudios clínicos se presentaron, en la mayoría de los casos, después de la primera inyección. Los síntomas observados fueron fiebre, cefalea, mialgia, escalofríos y fatiga. En su mayoría (99,7%) no revistieron gravedad y fueron de severidad leve o moderada. No hubo reacciones potencialmente mortales a la inyección en los estudios clínicos sobre EMR. Debe advertirse a los pacientes que las reacciones relacionadas con la inyección suelen aparecer en las primeras 24 horas y principalmente después de la primera inyección. Si se presentaran reacciones relacionadas con la inyección, pueden manejarse con tratamiento sintomático.

En los estudios clínicos sobre EMR, la premedicación con corticoides, antihistamínicos o paracetamol tuvo escaso efecto beneficioso. Los pacientes tratados con ofatumumab y premedicados con metilprednisolona (u otro corticoide equivalente) tuvieron menos síntomas tales como fiebre, mialgia, escalofríos y náuseas. Sin embargo, con el uso de

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



premedicación con corticoides se presentaron con mayor frecuencia rubefacción, molestia torácica, hipertensión, taquicardia y dolor abdominal, incluso en ausencia de tratamiento con ofatumumab (es decir, en los pacientes que recibieron inyecciones de placebo). Por lo tanto, no se considera necesario el uso de premedicación.

La primera inyección de Kesimpta debe efectuarse bajo la guía de un profesional sanitario debidamente capacitado.

Infecciones

Dado su modo de acción, el ofatumumab podría aumentar el riesgo de infecciones. En los pacientes que presenten una infección activa, la administración debe posponerse hasta que la infección se resuelva.

En los estudios clínicos sobre EMR, la proporción de pacientes con infecciones fue similar en los grupos de tratamiento con ofatumumab y con teriflunomida. En los estudios clínicos pivotaes de fase III, el 51,6% de los pacientes tratados con ofatumumab presentaron al menos una infección, en comparación con el 52,7% de los tratados con teriflunomida.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

No se notificaron casos de LMP con la administración de ofatumumab en los estudios clínicos sobre EMR. No obstante, puesto que en los pacientes tratados con anticuerpos anti- CD20 y otros tratamientos para la EM se ha observado infección por el virus de John Cunningham (VJC) que dio lugar a LMP, el médico debe estar alerta para detectar cualquier síntoma clínico o resultados de resonancia magnética (RM) sospechosos de LMP. Ante la sospecha de LMP, el tratamiento con Kesimpta debe suspenderse hasta que se haya descartado la LMP.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

No se observaron casos de reactivación del VHB en los estudios clínicos de EMR con Kesimpta. Sin embargo, se ha observado reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, que en algunos casos causaron hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte.

Los pacientes con hepatitis B activa no deben recibir tratamiento con Kesimpta. En todos los pacientes deben realizarse pruebas para la detección del VHB antes de iniciar un tratamiento con Kesimpta. Como mínimo, estas deben incluir la detección del antígeno de superficie del VHB (AgHBs) y de los anticuerpos contra el antígeno del núcleo del VHB (anticuerpos anti-HBc). Estas pruebas podrán complementarse con el estudio de otros marcadores relevantes según las pautas locales. Los pacientes con serología positiva para la hepatitis B (AgHBs o anticuerpos anti-HBc) deben consultar con expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitoreados y atendidos según las normas de atención locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Vacunas

Todas las vacunas deben administrarse según las guías de vacunación, por lo menos 4 semanas antes de iniciar la administración de Kesimpta si se trata de vacunas de microorganismos vivos o atenuados y, siempre que sea posible, por lo menos 2 semanas antes de comenzar a administrar Kesimpta en el caso de vacunas inactivadas. Kesimpta podría reducir la eficacia de las vacunas inactivadas. No se ha estudiado la seguridad de las vacunas de microorganismos vivos o atenuados después del tratamiento con Kesimpta.

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se desaconseja el uso de vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento o tras su suspensión hasta que se hayan normalizado los recuentos de linfocitos B.

Vacunación de bebés lactantes nacidos de madres tratadas con Kesimpta durante el embarazo

Los bebés lactantes de madres tratadas con Kesimpta durante el embarazo no deben recibir vacunas de microorganismos vivos o atenuados hasta haber confirmado la recuperación de los linfocitos B en los bebés. El agotamiento de linfocitos B en los lactantes puede aumentar el riesgo asociado a las vacunas de microorganismos vivos o atenuados.

Pueden administrarse vacunas inactivadas según estén indicadas antes de la recuperación del número de linfocitos B; sin embargo, debe realizarse una evaluación de la respuesta inmunitaria a la vacuna, que incluya la consulta con un especialista idóneo, para determinar si se ha logrado una respuesta inmunitaria protectora

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Aproximadamente 1500 pacientes con EMR recibieron ofatumumab en estudios clínicos. En los dos estudios pivotaes de fase III, se aleatorizaron 1882 pacientes con EMR, de los cuales 946 recibieron tratamiento con ofatumumab durante una mediana de 85 semanas, y el 33% de estos pacientes recibieron ofatumumab durante más de 96 semanas.

La proporción de pacientes con eventos adversos (EA) (83,6% frente a 84,2%) y la de pacientes con EA que provocaron la suspensión definitiva del fármaco (5,7% frente a 5,2%) fue similar en los grupos de ofatumumab y de teriflunomida.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los estudios clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos pivotaes se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia (es decir, las más frecuentes primero). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa sigue la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente (mayor o igual que 1/10), frecuente (mayor o igual que 1/100 y menor a 1/10), infrecuente (mayor o igual que 1/1000 y menor a 1/100), rara (mayor o igual que 1/10000 y menor a 1/1000), muy rara (menor a 1/10000)

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios ASCLEPIOS I y II

Reacciones adversas	Ofatumumab 20 mg N = 946 %	Teriflunomida 14 mg N = 936 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ²	39,4	37,8	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en la zona de inyección (locales)	10,9	5,6 ³	Muy frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos			
Reacciones relacionadas con la inyección (sistémicas)	20,6	15,3 ³	Muy frecuente
¹) Datos agrupados procedentes de los períodos de tratamiento de G2301 y G2302 (población de análisis de la seguridad).			
²) Para la determinación de la frecuencia de las reacciones adversas, se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes (TP).			
³) El grupo de la teriflunomida recibió inyecciones de un placebo idéntico.			

Descripción de reacciones adversas específicas

Infecciones del tracto respiratorio superior

Una proporción más alta de pacientes tratados con ofatumumab presentaron infecciones del tracto respiratorio superior, en comparación con los pacientes tratados con teriflunomida. En los estudios clínicos sobre EMR, el 39,4% de los pacientes tratados con ofatumumab presentaron infecciones del tracto respiratorio superior, frente al 37,8% de los pacientes tratados con teriflunomida. Las infecciones fueron en general de grado leve o moderado, y la mayoría de los casos consistieron en nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior e influenza (gripe).

Reacciones relacionadas con la inyección y reacciones en la zona de inyección

En los pacientes tratados con ofatumumab de los estudios clínicos de fase III sobre EMR, se notificaron reacciones relacionadas con la inyección (sistémicas) y reacciones en la zona de inyección (locales) en el 20,6% y el 10,9% de los pacientes tratados con ofatumumab, respectivamente.

La incidencia de reacciones relacionadas con la inyección alcanzó el máximo con la primera inyección (14,4%) y disminuyó significativamente con las inyecciones siguientes (4,4% con la segunda y <3% con la tercera inyección). Las reacciones relacionadas con la inyección fueron en su mayoría (99,8%) de severidad leve o moderada. Solo dos de los pacientes (0,2%) con EM tratados con ofatumumab comunicaron reacciones graves relacionadas con la inyección. Ninguna de las reacciones relacionadas con la inyección fue potencialmente mortal. Los síntomas comunicados con mayor fatiga. Las reacciones locales en la zona de inyección fueron muy frecuentes y todas ellas de severidad leve o moderada, y no graves. Los síntomas comunicados con mayor frecuencia (mayor o igual que 2%) fueron eritema, dolor, picazón e hinchazón.

Anomalías de laboratorio

Inmunoglobulinas

Durante el transcurso de los estudios clínicos de fase III sobre EMR, se observó una disminución de la concentración media de inmunoglobulina M (IgM), que no se asoció con



riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves. En el 14,3% de los pacientes participantes en los estudios clínicos de fase III sobre EMR, el tratamiento con Kesimpta causó una reducción de la concentración de IgM por debajo de 0,34 g/dl. No hubo disminución en los valores medios de la concentración de inmunoglobulina G (IgG).

Interacciones:

El ofatumumab no comparte una vía de depuración común con sustancias químicas farmacológicas metabolizadas por las enzimas del sistema del citocromo P450 o por otras enzimas metabolizadoras de fármacos. Tampoco hay datos que indiquen que los anticuerpos monoclonales (AcM) anti-CD20 participen en la regulación de la expresión de las enzimas metabolizadoras de fármacos. No se han investigado en estudios formales las interacciones entre Kesimpta y otros medicamentos.

Vacunas

No se han investigado la seguridad ni la capacidad de generar, durante el tratamiento con ofatumumab, una respuesta primaria o anamnésica (de recuerdo) a la inmunización con vacunas a base de microorganismos vivos, atenuados o inactivados. El agotamiento de linfocitos B podría afectar la respuesta inmunitaria a las vacunas. Es recomendable que los pacientes completen las vacunaciones antes de iniciar un tratamiento con Kesimpta.

Otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Se debe tener en cuenta el riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario si se administran tratamientos inmunosupresores junto con Kesimpta.

Cuando se sustituyan medicamentos que poseen efectos inmunitarios prolongados, tales como ocrelizumab, cladribina, fingolimod, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona o dimetilfumarato, debe tenerse presente la duración y el modo de acción de esos medicamentos, dada la posibilidad de posibles efectos inmunosupresores aditivos al iniciar la administración de Kesimpta.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Kesimpta es de 20 mg administrada por inyección subcutánea de la siguiente forma: dosis iniciales en las semanas 0, 1 y 2, seguidas de dosis mensuales a partir de la cuarta semana.

Omisión de una dosis

En el caso de omitir una inyección de Kesimpta, esta deberá administrarse lo antes posible, sin esperar hasta la siguiente dosis programada. Luego, las dosis sucesivas deben administrarse según los intervalos recomendados.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se realizaron estudios específicos con el ofatumumab en pacientes con disfunción renal. En los estudios clínicos participaron pacientes con disfunción renal leve. No hay experiencia en pacientes con disfunción renal moderada o severa. Sin embargo, dado que el

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ofatumumab no se elimina por la orina, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se realizaron estudios sobre el ofatumumab en pacientes con disfunción hepática. Puesto que el metabolismo hepático de los anticuerpos monoclonales, como el ofatumumab, es desdeñable, no se espera que la disfunción hepática influya en la farmacocinética del ofatumumab. Por consiguiente, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos (menores de 18 años) con esclerosis múltiple (EM) aún no se han estudiado.

Pacientes geriátricos (a partir de 65 años)

No se han realizado estudios en pacientes ancianos con EM. El ofatumumab se estudió en pacientes de 18 a 55 años de edad con EMR. Los resultados de farmacocinética poblacional indican que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes ancianos.

Modo de administración

Kesimpta está previsto para que el paciente se lo autoadministre por inyección subcutánea. Los lugares habituales de las inyecciones subcutáneas son el abdomen, el muslo y la cara externa del brazo.

La primera inyección de Kesimpta debe efectuarse bajo la guía de un profesional sanitario. En el apartado información farmacéutica, se proporcionan instrucciones completas para la administración.

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. 2021005390 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.2.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Ref. No.: N/A con fecha de distribución 25 de junio de 2020, corregido 29 de septiembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20201190427
- Declaración sucinta Ref. No.: N/A con fecha de distribución 25 de junio de 2020, corregido 29 de septiembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20201190427

CONCEPTO: Revisada la respuesta presentada por el interesado al requerimiento del concepto del Acta No.24 de 2020, SEMNNIMB, numeral 3.2.3 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se ajusta al concepto y desiste de la protección de datos del Decreto 2085 de 2002.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente indicación:
“Ofatumumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen”.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, en contraindicaciones debe incluir:

- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Infección activa grave hasta su resolución.
- Proceso cancerígeno activo conocido.

En reacciones adversas frecuentes debe incluir:

- Herpes oral.
- Descenso de inmonoglobulina M en sangre.

Composición:

Cada 0.4 ml contiene 20 mg de Ofatumumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Ofatumumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.

Contraindicaciones:

Kesimpta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ofatumumab o a cualquiera de los excipientes.

- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Infección activa grave hasta su resolución.
- Proceso cancerígeno activo conocido.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la inyección

Las manifestaciones (locales) de reacciones en la zona de inyección observadas en los estudios clínicos fueron eritema, hinchazón, picazón y dolor.

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección que se observaron en los estudios clínicos se presentaron, en la mayoría de los casos, después de la primera inyección. Los

síntomas observados fueron fiebre, cefalea, mialgia, escalofríos y fatiga. En su mayoría (99,7%) no revistieron gravedad y fueron de severidad leve o moderada. No hubo reacciones potencialmente mortales a la inyección en los estudios clínicos sobre EMR. Debe advertirse a los pacientes que las reacciones relacionadas con la inyección suelen aparecer en las primeras 24 horas y principalmente después de la primera inyección. Si se presentaran reacciones relacionadas con la inyección, pueden manejarse con tratamiento sintomático.

En los estudios clínicos sobre EMR, la premedicación con corticoides, antihistamínicos o paracetamol tuvo escaso efecto beneficioso. Los pacientes tratados con ofatumumab y premedicados con metilprednisolona (u otro corticoide

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



equivalente) tuvieron menos síntomas tales como fiebre, mialgia, escalofríos y náuseas. Sin embargo, con el uso de premedicación con corticoides se presentaron con mayor frecuencia rubefacción, molestia torácica, hipertensión, taquicardia y dolor abdominal, incluso en ausencia de tratamiento con ofatumumab (es decir, en los pacientes que recibieron inyecciones de placebo). Por lo tanto, no se considera necesario el uso de premedicación.

La primera inyección de Kesimpta debe efectuarse bajo la guía de un profesional sanitario debidamente capacitado.

Infecciones

Dado su modo de acción, el ofatumumab podría aumentar el riesgo de infecciones. En los pacientes que presenten una infección activa, la administración debe posponerse hasta que la infección se resuelva.

En los estudios clínicos sobre EMR, la proporción de pacientes con infecciones fue similar en los grupos de tratamiento con ofatumumab y con teriflunomida. En los estudios clínicos pivotales de fase III, el 51,6% de los pacientes tratados con ofatumumab presentaron al menos una infección, en comparación con el 52,7% de los tratados con teriflunomida.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

No se notificaron casos de LMP con la administración de ofatumumab en los estudios clínicos sobre EMR. No obstante, puesto que en los pacientes tratados con anticuerpos anti- CD20 y otros tratamientos para la EM se ha observado infección por el virus de John Cunningham (VJC) que dio lugar a LMP, el médico debe estar alerta para detectar cualquier síntoma clínico o resultados de resonancia magnética (RM) sospechosos de LMP. Ante la sospecha de LMP, el tratamiento con Kesimpta debe suspenderse hasta que se haya descartado la LMP.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

No se observaron casos de reactivación del VHB en los estudios clínicos de EMR con Kesimpta. Sin embargo, se ha observado reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, que en algunos casos causaron hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte.

Los pacientes con hepatitis B activa no deben recibir tratamiento con Kesimpta. En todos los pacientes deben realizarse pruebas para la detección del VHB antes de iniciar un tratamiento con Kesimpta. Como mínimo, estas deben incluir la detección del antígeno de superficie del VHB (AgHBs) y de los anticuerpos contra el antígeno del núcleo del VHB (anticuerpos anti-HBc). Estas pruebas podrán complementarse con el estudio de otros marcadores relevantes según las pautas locales. Los pacientes con serología positiva para la hepatitis B (AgHBs o anticuerpos anti-HBc) deben consultar con expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitoreados y atendidos según las normas de atención locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Vacunas

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todas las vacunas deben administrarse según las guías de vacunación, por lo menos 4 semanas antes de iniciar la administración de Kesimpta si se trata de vacunas de microorganismos vivos o atenuados y, siempre que sea posible, por lo menos 2 semanas antes de comenzar a administrar Kesimpta en el caso de vacunas inactivadas. Kesimpta podría reducir la eficacia de las vacunas inactivadas. No se ha estudiado la seguridad de las vacunas de microorganismos vivos o atenuados después del tratamiento con Kesimpta. Se desaconseja el uso de vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento o tras su suspensión hasta que se hayan normalizado los recuentos de linfocitos B.

Vacunación de bebés lactantes nacidos de madres tratadas con Kesimpta durante el embarazo

Los bebés lactantes de madres tratadas con Kesimpta durante el embarazo no deben recibir vacunas de microorganismos vivos o atenuados hasta haber confirmado la recuperación de los linfocitos B en los bebés. El agotamiento de linfocitos B en los lactantes puede aumentar el riesgo asociado a las vacunas de microorganismos vivos o atenuados.

Pueden administrarse vacunas inactivadas según estén indicadas antes de la recuperación del número de linfocitos B; sin embargo, debe realizarse una evaluación de la respuesta inmunitaria a la vacuna, que incluya la consulta con un especialista idóneo, para determinar si se ha logrado una respuesta inmunitaria protectora.

Reacciones adversas:

- Herpes oral.
- Descenso de inmonoglobulina M en sangre.

Resumen del perfil toxicológico

Aproximadamente 1500 pacientes con EMR recibieron ofatumumab en estudios clínicos. En los dos estudios pivotaes de fase III, se aleatorizaron 1882 pacientes con EMR, de los cuales 946 recibieron tratamiento con ofatumumab durante una mediana de 85 semanas, y el 33% de estos pacientes recibieron ofatumumab durante más de 96 semanas.

La proporción de pacientes con eventos adversos (EA) (83,6% frente a 84,2%) y la de pacientes con EA que provocaron la suspensión definitiva del fármaco (5,7% frente a 5,2%) fue similar en los grupos de ofatumumab y de teriflunomida.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los estudios clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos pivotaes se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia (es decir, las más frecuentes primero). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa sigue la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente (mayor o igual que 1/10), frecuente (mayor o igual que 1/100 y menor a 1/10),

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

infrecuente (mayor o igual que 1/1000 y menor a 1/100), rara (mayor o igual que 1/10000 y menor a 1/1000), muy rara (menor a 1/10000)

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios ASCLEPIOS I y II

Reacciones adversas	Ofatumumab 20 mg N = 946 %	Teriflunomida 14 mg N = 936 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ²	39,4	37,8	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en la zona de inyección (locales)	10,9	5,6 ³	Muy frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos			
Reacciones relacionadas con la inyección (sistémicas)	20,6	15,3 ³	Muy frecuente
¹⁾ Datos agrupados procedentes de los periodos de tratamiento de G2301 y G2302 (población de análisis de la seguridad).			
²⁾ Para la determinación de la frecuencia de las reacciones adversas, se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes (TP).			
³⁾ El grupo de la teriflunomida recibió inyecciones de un placebo idéntico.			

Descripción de reacciones adversas específicas

Infecciones del tracto respiratorio superior

Una proporción más alta de pacientes tratados con ofatumumab presentaron infecciones del tracto respiratorio superior, en comparación con los pacientes tratados con teriflunomida. En los estudios clínicos sobre EMR, el 39,4% de los pacientes tratados con ofatumumab presentaron infecciones del tracto respiratorio superior, frente al 37,8% de los pacientes tratados con teriflunomida. Las infecciones fueron en general de grado leve o moderado, y la mayoría de los casos consistieron en nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior e influenza (gripe).

Reacciones relacionadas con la inyección y reacciones en la zona de inyección

En los pacientes tratados con ofatumumab de los estudios clínicos de fase III sobre EMR, se notificaron reacciones relacionadas con la inyección (sistémicas) y reacciones en la zona de inyección (locales) en el 20,6% y el 10,9% de los pacientes tratados con ofatumumab, respectivamente.

La incidencia de reacciones relacionadas con la inyección alcanzó el máximo con la primera inyección (14,4%) y disminuyó significativamente con las inyecciones siguientes (4,4% con la segunda y <3% con la tercera inyección). Las reacciones relacionadas con la inyección fueron en su mayoría (99,8%) de severidad leve o moderada. Solo dos de los pacientes (0,2%) con EM tratados con ofatumumab comunicaron reacciones graves relacionadas con la inyección. Ninguna de las reacciones relacionadas con la inyección fue potencialmente mortal. Los síntomas comunicados con mayor fatiga. Las reacciones locales en la zona de inyección fueron muy frecuentes y todas ellas de severidad leve o moderada, y no graves. Los síntomas comunicados con mayor frecuencia (mayor o igual que 2%) fueron eritema, dolor, picazón e hinchazón.



Anomalías de laboratorio

Inmunoglobulinas

Durante el transcurso de los estudios clínicos de fase III sobre EMR, se observó una disminución de la concentración media de inmunoglobulina M (IgM), que no se asoció con riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves. En el 14,3% de los pacientes participantes en los estudios clínicos de fase III sobre EMR, el tratamiento con Kesimpta causó una reducción de la concentración de IgM por debajo de 0,34 g/dl. No hubo disminución en los valores medios de la concentración de inmunoglobulina G (IgG).

Interacciones:

El ofatumumab no comparte una vía de depuración común con sustancias químicas farmacológicas metabolizadas por las enzimas del sistema del citocromo P450 o por otras

enzimas metabolizadoras de fármacos. Tampoco hay datos que indiquen que los anticuerpos monoclonales (AcM) anti-CD20 participen en la regulación de la expresión de las enzimas metabolizadoras de fármacos. No se han investigado en estudios formales las interacciones entre Kesimpta y otros medicamentos.

Vacunas

No se han investigado la seguridad ni la capacidad de generar, durante el tratamiento con ofatumumab, una respuesta primaria o anamnésica (de recuerdo) a la inmunización con vacunas a base de microorganismos vivos, atenuados o inactivados. El agotamiento de linfocitos B podría afectar la respuesta inmunitaria a las vacunas. Es recomendable que los pacientes completen las vacunaciones antes de iniciar un tratamiento con Kesimpta.

Otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Se debe tener en cuenta el riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario si se administran tratamientos inmunosupresores junto con Kesimpta.

Cuando se sustituyan medicamentos que poseen efectos inmunitarios prolongados, tales como ocrelizumab, cladribina, fingolimod, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona o dimetilfumarato, debe tenerse presente la duración y el modo de acción de esos medicamentos, dada la posibilidad de posibles efectos inmunosupresores aditivos al iniciar la administración de Kesimpta.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Kesimpta es de 20 mg administrada por inyección subcutánea de la siguiente forma: dosis iniciales en las semanas 0, 1 y 2, seguidas de dosis mensuales a partir de la cuarta semana.

Omisión de una dosis

En el caso de omitir una inyección de Kesimpta, esta deberá administrarse lo antes posible, sin esperar hasta la siguiente dosis programada. Luego, las dosis sucesivas deben administrarse según los intervalos recomendados.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se realizaron estudios específicos con el ofatumumab en pacientes con disfunción renal.

En los estudios clínicos participaron pacientes con disfunción renal leve. No hay experiencia en pacientes con disfunción renal moderada o severa. Sin embargo, dado que el ofatumumab no se elimina por la orina, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se realizaron estudios sobre el ofatumumab en pacientes con disfunción hepática. Puesto que el metabolismo hepático de los anticuerpos monoclonales, como el ofatumumab, es desdeñable, no se espera que la disfunción hepática influya en la farmacocinética del ofatumumab. Por consiguiente, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos (menores de 18 años) con esclerosis múltiple (EM) aún no se han estudiado.

Pacientes geriátricos (a partir de 65 años)

No se han realizado estudios en pacientes ancianos con EM. El ofatumumab se estudió en pacientes de 18 a 55 años de edad con EMR. Los resultados de farmacocinética poblacional indican que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes ancianos.

Modo de administración

Kesimpta está previsto para que el paciente se lo autoadministre por inyección subcutánea.

Los lugares habituales de las inyecciones subcutáneas son el abdomen, el muslo y la cara externa del brazo.

La primera inyección de Kesimpta debe efectuarse bajo la guía de un profesional sanitario.

En el apartado información farmacéutica, se proporcionan instrucciones completas para la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N100

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto, información para prescribir y declaración sucinta al presente concepto.

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.0 del producto KESIMPTA. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. FORXIGA® 10 mg Comprimidos Recubiertos

Expediente : 20067183
Radicado : 20211092403
Fecha : 12/05/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 12,3mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Diabetes mellitus tipo 2:

Forxiga® (dapagliflozina) está indicado como:

" monoterapia: forxiga® (dapagliflozina) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

" adición al tratamiento con otros fármacos: forxiga® (dapagliflozina) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Falla cardíaca:

Forxiga® (dapagliflozina) está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40%, que vengán siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia renal grave.

Menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existe experiencia limitada de este producto en pacientes con falla renal ($\text{tfg} < 30 \text{ ml/min}$) y falla cardíaca.

Tratamiento de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal:

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada ($\text{tfg} < 60 \text{ ml/min}$), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento de la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (pth) e hipotensión, en comparación con placebo.

Para mejorar el control glicémico en el tratamiento de la diabetes mellitus, forxiga no debería administrarse en pacientes con una $\text{tfg} < 60 \text{ ml/min}$ y debería ser discontinuado si la tfg es persistentemente menor a 45 ml/min .

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- " antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante.
- " antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que pueden reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- " para función renal con $\text{tfg} < 60 \text{ ml/min}$ al menos 2 a 4 veces al año

Insuficiencia hepática:

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de hipotensión:

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Cetoacidosis diabética:

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (sglt2) deberían usarse con precaución en pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética (cad). Los pacientes que podrían estar en mayor riesgo de desarrollar cda incluyen aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (por ejemplo, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con el péptido-c disminuido o pacientes con diabetes autoinmune latente (lada por sus siglas en inglés), o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con condiciones que dan lugar a consumo restringido de comidas o deshidratación severa, pacientes para los que las dosis de insulina son reducidas y pacientes con requerimientos de insulina incrementados debido a condiciones médicas agudas, cirugía o abuso de alcohol.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (cad), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (sglt2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica cad, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor sglt2 en los pacientes tratados con el inhibidor de sglt2 con cad, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de fournier):

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del sglt2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de fournier, se debe interrumpir forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario:

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Amputación de miembros inferiores:

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor sglt2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina:

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. No debe administrarse forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

Oantes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante

Oantes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica

Opara función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. Ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-c disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de fournier):

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de fournier, se debe interrumpir dapagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitorios y reversibles.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações 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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Doc ID-004566145 V1.0allegado mediante radicado No. 20211092403
- Información para Prescribir Clave 1-2021 allegado mediante radicado No. 20211092403

Nuevas indicaciones:

Diabetes Mellitus tipo 2

FORXIGA® está indicado como:

- Monoterapia: FORXIGA® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Adición al tratamiento con otros fármacos: FORXIGA® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Para los resultados de los estudios con respecto a la combinación de terapias, efectos en el control glucémico y acontecimientos cardiovasculares y renales, y las poblaciones estudiadas, ver información de precauciones y advertencias, interacciones.

Falla Cardíaca

FORXIGA® (dapagliflozina) está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40%, que vengán siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Enfermedad renal crónica

Forxiga está indicado en pacientes adultos como tratamiento de la enfermedad renal crónica.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Diabetes Mellitus tipo 2

Dosis recomendada

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Falla Cardíaca

Dosis recomendada

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día.

La Dapagliflozina puede ser administrada concomitantemente con otras terapias para el tratamiento de la falla cardíaca.

Enfermedad renal crónica

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en función de la función renal.

En pacientes con diabetes mellitus, la eficacia reductora de glucosa de dapagliflozina se reduce cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es < 45 ml/min y es probable que sea ausente en pacientes con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, si la TFG cae por debajo de 45 ml/min, debe considerarse un tratamiento adicional para reducir la glucosa en pacientes con diabetes mellitus.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis de Forxiga en función de la edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dapagliflozina en niños de 0 a < 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Forxiga puede tomarse oralmente una vez al día, a cualquier hora del día, acompañado o no de las comidas.

Los comprimidos deben deglutirse enteros.

Nuevas contraindicaciones:

FORXIGA® está contraindicado en:

Pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

Existe experiencia limitada iniciando tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 ml/min.

La eficacia reductora de la glucosa de dapagliflozina depende de la función renal, y se reduce en pacientes con TFG < 45 ml/min y es probable que sea ausente en pacientes con insuficiencia renal grave.

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 mL/min), una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento de la hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial lo que se ha observado en los estudios clínicos, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito, y de los electrolitos). Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) deberían usarse con precaución en pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética (CAD). Los pacientes que podrían estar en mayor riesgo de desarrollar CDA incluyen aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (por ejemplo, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con el péptido-C disminuido o pacientes con diabetes autoinmune latente (LADA por sus siglas en inglés), o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con condiciones que dan lugar a consumo restringido de comidas o deshidratación severa, pacientes para los que las dosis de insulina son reducidas y pacientes con requerimientos de insulina incrementados debido a condiciones médicas agudas, cirugía o alcoholismo.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Diabetes mellitus tipo 2

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos.

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

Falla cardíaca

Existe experiencia limitada con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 15 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Resumen del perfil de seguridad

Diabetes Mellitus tipo 2

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina (estudio DECLARE ver sección 5.1), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Falla cardíaca

En el estudio clínico Dapagliflozina y desenlaces cardiovasculares en pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección disminuida (estudio DAPA-HF), un total de 2368 pacientes fueron tratados con 10 mg de dapagliflozina y 2368 pacientes fueron tratados con placebo durante un tiempo de exposición mediano de 18 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 y pacientes con una TFGe ≥ 30 mL/min/1.73m².

El perfil de seguridad global de dapagliflozina en pacientes con falla cardiaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Enfermedad renal crónica

En el estudio de resultados renales de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA-CKD), 2.149 pacientes fueron tratados con 10 mg de dapagliflozina y 2.149 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, con TFGe ≥ 25 a ≤ 75 mL/min/1,73 m². Se continuó el tratamiento si la TFG descendió a niveles inferiores a 25 mL/min/1,73 m². El perfil de seguridad global de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y después de la comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos^a controlados con placebo y experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{a,b,c} Infección del tracto urinario ^{a,b,d}	Infección por hongos ^{**}		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,c} Sed ^{**}	Cetoacidosis diabética ^{b,i,j}	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento ^{**} Sequedad de boca ^{**}		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^k			Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda [*]			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria ^{a,f}	Nicturia ^{**}		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal ^{**} Prurito genital ^{**}		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Disminución de la depuración de creatinina renal durante el inicio del tratamiento ^b Dislipidemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el inicio del tratamiento ^{**b} Aumento de la urea sanguínea ^{**} Disminución de peso ^{**}		

^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.



^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.

ⁱ Ver sección 4.4

^j Reportada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en la tasa anual.

^k La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.

* Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

**Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-HF ningún paciente reportó efectos adversos serios de infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y hubo un reporte en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con eventos adversos dando lugar a discontinuaciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguna en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo. Hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento debido a infecciones genitales en el grupo tratado con dapagliflozina y ninguno en el grupo tratado con placebo. No se notificaron reacciones adversas serias ni reacciones adversas que pusieran en riesgo la vida del paciente de infecciones genitales en ningún paciente sin diabetes.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glimepirida, en las Semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio DECLARE, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

En el estudio DAPA-HF, se reportaron eventos mayores de hipoglicemia en 4 (0,2%) pacientes tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo, y se observó solamente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-CKD, se notificaron acontecimientos importantes de hipoglucemia en 14 pacientes (0,7%) del grupo de dapagliflozina y en 28 (1,3%) pacientes del grupo placebo y sólo se observaron en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo,

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2.5%) y 207 (2.4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos sugiriendo depleción del volumen fueron balanceados entre los grupos de tratamiento: 170 (7.2%) y 153 (6.5%) en los grupos de dapagliflozina y placebo respectivamente. Hubo menos pacientes con síntomas de eventos adversos serios sugiriendo depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina comparado con el grupo de placebo: 23 (1.0%) y 38 (1.6%) pacientes respectivamente. Resultados similares se observaron en subgrupos de edad, presencia de diabetes al inicio del tratamiento, TFGe al inicio del tratamiento y presión sanguínea sistólica.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos que sugieren depleción de volumen fue de 120 (5,6%) en el grupo de dapagliflozina y de 84 (3,9%) en el grupo placebo. Hubo 16 (0,7%) pacientes con acontecimientos graves de síntomas que indicaban depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0,7%) pacientes en el grupo placebo.

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

En el estudio DECLARE, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-HF, se reportaron eventos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, no se notificaron acontecimientos de CAD en ningún paciente del grupo tratado con dapagliflozina y en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del grupo tratado con placebo.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente a 3,5%, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio DECLARE, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario fueron bajos y balanceados: 14 (0.6%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 17 (0.7%) pacientes en el grupo placebo. Hubo 5 (0.2%) pacientes con eventos adversos que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento debido a infecciones urinarias tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y de 18 (0,8%) en el grupo placebo. En el grupo de dapagliflozina hubo 8 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones debidas a infecciones del tracto urinario y 3 (0,1%) en el grupo placebo. El número de pacientes que notificaron SAEs o DAEs de infecciones del tracto urinario en pacientes sin diabetes fue muy bajo y similar entre los grupos de tratamiento (6 [0,9%] frente a 4 [0,6%] en los SAEs; 1 [0,1%] frente a 0 para DAEs).

Incremento de la creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de la creatinina (por ejemplo, disminución del aclaramiento de creatinina, falla renal, aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de datos de 13 estudios de seguridad, este grupo de reacciones se reportó en el 3.2% y 1.8% de los pacientes del grupo de dapagliflozina 10 mg y grupo de placebo respectivamente.

En pacientes con función renal normal o falla renal leve (eTFG al inicio del tratamiento ≥ 60 mL/min/1.73 m²) este grupo de reacciones se informó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes con eTFG basal ≥ 30 y <60 ml / min / 1,73 m² (dapagliflozina 10 mg al 18,5% versus placebo al 9,3%).

Una evaluación adicional de los pacientes que tuvieron eventos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría tenía cambios de creatinina sérica de ≤ 0.5 mg / dL desde el inicio. Los aumentos en la creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, que incluyó pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (eTFG menor de 60 ml / min / 1,73 m²), la eTFG disminuyó con el tiempo en ambos grupos de tratamiento. Al año, la eTFG media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la eTFG media fue ligeramente mayor en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, hubo una disminución en la eTFG media, que inicialmente fue más pronunciada en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo de placebo. A los 20 meses, el cambio desde el inicio en la eTFG fue similar entre los grupos de tratamiento.

En el estudio DAPA-CKD, la TFGe disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial (día 14) de la TFGe media fue de 4,0 mL/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de 0,8 mL/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 28 meses, el cambio respecto al valor basal en la TFGe fue de 7,4 mL/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de 8,6 mL/min/1,73 m² en el grupo placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la monitorización continua del equilibrio riesgo/beneficio del medicamento.

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

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Allegar datos desagregados de eficacia en pacientes diabéticos tipo 2 que permitan establecer a partir de qué grado de falla renal (según la tasa de filtración glomerular) el medicamento tiene un efecto benefico.**
- **Allegar datos desagregados de eficacia en pacientes no diabéticos que permitan establecer a partir de qué grado de falla renal (según la tasa de filtración glomerular) el medicamento tiene un efecto benefico.**

Adicionalmente, en el inserto y la IPP, en el ítem de advertencias debe mantener el siguiente texto:

Amputación de miembros inferiores

“Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en la diabetes mellitus tipo 2 con inhibidores SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes con diabetes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie”.

**3.4.1.2. JAKAVI® 5 mg TABLETAS
JAKAVI® 10 mg TABLETAS
JAKAVI® 15 mg TABLETAS
JAKAVI® 20 mg COMPRIMIDOS**

Expediente : 20055293 / 20083253 / 20055348 / 20048478
Radicado : 20211097107 / 20211097116 / 20211097120 / 20211097125
Fecha : 19/05/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene Ruxolitinib fosfato equivalente a 5 mg de Ruxolitinib base
Cada tableta contiene Ruxolitinib fosfato equivalente a 10 mg de Ruxolitinib base
Cada tableta contiene Ruxolitinib fosfato equivalente a 15 mg de Ruxolitinib base
Cada tableta contiene Ruxolitinib fosfato equivalente a 20 mg de Ruxolitinib base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Mielofibrosis (MF)

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera (PV)

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxycarbamida (hidroxiurea).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Disminuciones en el hemograma

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas, tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ($< 200\ 000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos $[\text{can}] < 500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva ("latente") según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis b (título de adn del vhb), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa o la aspartato-aminotransferasa, en pacientes con infección crónica por vhb tratados con jakavi. Se desconoce el efecto de jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por vhb. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas.

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (lmp) durante el tratamiento con ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece lmp, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de lmp.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (cpnm) -carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de merkel- en pacientes tratados con jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxycarbamida en el pasado y tenían antecedentes de cpnm o de lesiones cutáneas

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pre malignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (hdl), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (ldl) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis, mientras que la posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores, tanto en el caso de la mielofibrosis como en el de la policitemia vera, deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la cyp3a4 o inhibidores moderados duales de la cyp2c9 y la cyp3a4 (p. Ej., fluconazol), se ha de reducir la dosis en un 50%.

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión Ref. No. N.A. del 12 de enero del 2021 allegado mediante radicación inicial
- Información para Prescribir Versión Ref. No. N.A. del 12 de enero del 2021 allegado mediante radicación inicial
- Declaración sucinta versión Ref. No. N.A. del 12 de enero del 2021 allegado mediante radicación inicial

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nuevas indicaciones:

Mielofibrosis (MF)
Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera (PV)
Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxycarbamida (hidroxiurea).

Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH)
Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica que hayan recibido alotransplante de células madres hematopoyéticas (ACTM) que tengan al menos 12 años de edad y presenten una respuesta insuficiente a corticoesteroides u otras terapias sistémicas.

Nueva dosificación:

Dosis inicial
La dosis inicial recomendada de Jakavi en la mielofibrosis (MF) se basa en las cifras de plaquetas (véase la Tabla 1):

Tabla 1 Dosis iniciales en la mielofibrosis	
Cifra de plaquetas	Dosis inicial
Superior a 200 000/mm ³	20 mg por vía oral dos veces al día
100 000 a 200 000/mm ³	15 mg por vía oral dos veces al día
50 000 a menos de 100 000/mm ³	10 mg por vía oral dos veces al día

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la policitemia vera (PV) y en la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Modificaciones de la dosis

Se puede ajustar la dosis en función de la eficacia y la seguridad.

Mielofibrosis y policitemia vera

Si la eficacia se considera insuficiente y mientras los hemogramas resulten satisfactorios, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo, hasta alcanzar la dosis máxima de 25 mg dos veces al día.

La dosis inicial no debe aumentarse durante las cuatro primeras semanas de tratamiento ni con mayor frecuencia que cada 2 semanas pasado dicho período.

Debe interrumpirse el tratamiento si las cifras de plaquetas son menores que 50 000/mm³ o las cifras absolutas de neutrófilos son inferiores a 500/mm³.

En la PV, también se debe interrumpir el tratamiento cuando la hemoglobina sea inferior a 8 g/dl.

En cuanto las cifras sanguíneas aumenten por arriba de esos valores, se puede reanudar el tratamiento con 5 mg dos veces al día, y luego se puede aumentar la dosis gradualmente basándose en la supervisión cuidadosa de los hemogramas.

Si las cifras de plaquetas descienden durante el tratamiento de la mielofibrosis tal como se describe en la Tabla 2, hay que pensar en reducir la dosis para no tener que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia.

Tabla 2 Recomendaciones posológicas para la trombocitopenia en la mielofibrosis

	Dosis en el momento de la disminución de la cifra de plaquetas			
	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día
Cifra de plaquetas	Dosis nueva			
100 000 a <125 000/mm ³	15 mg dos veces al día	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
75 000 a <100 000/mm ³	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	Sin cambios	Sin cambios
50 000 a <75 000/mm ³	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	Sin cambios
Inferior a 50 000/mm ³	Suspender	Suspender	Suspender	Suspender

En la PV, también se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis si la hemoglobina desciende por debajo de los 12 g/dl, y se recomienda reducir la dosis cuando la hemoglobina sea inferior a 10 g/dl.

Enfermedad del injerto contra el huésped

En los pacientes con EICH que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento después de recurrir a las medidas habituales de apoyo, como factores de crecimiento, fármacos antiinfecciosos y transfusiones. Se recomienda realizar reducciones de un nivel de dosis (de 10 mg dos veces al día a 5 mg dos veces al día o de 5 mg dos veces al día a 5 mg una vez al día). En los pacientes que sean incapaces de tolerar Jakavi en dosis de 5 mg una vez al día, se debe interrumpir el tratamiento. En la Tabla 3 se recogen las recomendaciones posológicas detalladas.

Tabla 3 Recomendaciones posológicas en pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total

Parámetro de laboratorio	Recomendación posológica
Cifra de plaquetas <20 000 /mm ³	Reducir la dosis de Jakavi en un nivel de dosis. Si la cifra de plaquetas es ≥20 000/mm ³ en un plazo de 7 días, la dosis puede aumentarse hasta el nivel de dosis inicial; de lo contrario, mantener la dosis reducida.
Cifra de plaquetas <15 000 /mm ³	Interrumpir la administración de Jakavi hasta que la cifra de plaquetas sea ≥20 000/mm ³ ; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de ≥500/mm ³ a <750/mm ³	Reducir la dosis de Jakavi en un nivel de dosis. Reanudar la administración al nivel de dosis inicial si la CAN es >1000/mm ³ .
Cifra absoluta de neutrófilos <500/mm ³	Interrumpir la administración de Jakavi hasta que la CAN sea >500/mm ³ ; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior. Si la CAN es >1000/mm ³ , se puede reanudar la administración al nivel de dosis inicial.
Elevación de la bilirrubina total sin EICH hepática	Entre 3,0 y 5,0 veces el LSN: continuar con la administración de Jakavi en un nivel de dosis por debajo del anterior hasta que el valor sea ≤3,0 veces el LSN.
	Entre >5,0 y 10,0 veces el LSN: interrumpir la administración de Jakavi hasta 14 días, hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 veces el LSN. Si la bilirrubina total es ≤3,0 veces el LSN, se puede reanudar la administración con la dosis actual. Si no se alcanza un valor ≤3,0 veces el LSN en un plazo de 14 días, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
	>10,0 veces el LSN: interrumpir la administración de Jakavi hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 veces el LSN; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
Elevación de la bilirrubina total con EICH hepática	>3,0 veces el LSN: continuar con la administración de Jakavi en un nivel de dosis por debajo del anterior hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 veces el LSN.

Instrucciones de administración

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis usual siguiente tal como se le ha prescrito.

El tratamiento de la MF y la PV puede continuar mientras proporcione más beneficios que riesgos al paciente.

En la EICH, debe considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Jakavi en pacientes que presenten una respuesta después de haber suspendido los corticoesteroides. Se recomienda reducir la dosis de Jakavi en un 50% cada dos meses. Si los signos o síntomas de EICH reaparecen durante o después de la reducción gradual de la dosis de Jakavi, debe plantearse un nuevo aumento escalonado de la dosis.

Ajuste de la dosis en caso de coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 o fluconazol



Cuando Jakavi se administra con inhibidores potentes de la CYP3A4 en pacientes con MF o PV o con inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p. ej., fluconazol) en pacientes con MF, PV o EICH, la dosis diaria total de Jakavi debe reducirse aproximadamente en un 50%, disminuyendo ya sea la dosis diaria que se administra dos veces al día o bien la frecuencia de administración a la correspondiente dosis de una vez al día si no resulta práctica la administración de dos veces al día. Debe evitarse la administración simultánea de Jakavi con dosis de fluconazol superiores a los 200 mg por día.

Al inicio de la administración de un inhibidor potente de la CYP3A4 o de un inhibidor moderado dual de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4, se recomienda la supervisión más asidua de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con Jakavi.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), la dosis inicial recomendada —basada en las cifras de plaquetas en los pacientes con MF— debe reducirse aproximadamente en un 50%. En los pacientes con PV o EICH y disfunción renal severa, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de disfunción renal severa mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

Los escasos datos disponibles no permiten determinar cuáles son las mejores opciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) en diálisis.

Los datos recabados en esta población indican que los pacientes con MF en diálisis deben recibir una sola dosis inicial de 15 o 20 mg, según las cifras de plaquetas, y dosis únicas ulteriores solamente después de cada sesión de diálisis y con una cuidadosa vigilancia de la seguridad y la eficacia.

La posología inicial recomendada para los pacientes con PV o EICH más IRT en hemodiálisis es una sola dosis de 10 mg, que se administrará después de la diálisis y solamente el día de hemodiálisis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia.

Disfunción hepática

En los pacientes con MF y disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en las cifras de plaquetas, debe reducirse aproximadamente en un 50%. La dosis inicial recomendada en pacientes con PV es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de disfunción hepática mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

En los pacientes con EICH que presenten cualquier tipo de disfunción hepática, incluida la EICH hepática, no se recomienda modificar la dosis inicial.

En pacientes con afectación hepática por EICH que presenten un aumento de la bilirrubina total >3 veces el LSN, se debe vigilar el hemograma con más frecuencia para detectar posibles toxicidades y se podrá evaluar reducir la dosis en un nivel de dosis.

Pacientes pediátricos

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Jakavi en los pacientes pediátricos con MF o PV.

La seguridad y eficacia de Jakavi en pacientes pediátricos (a partir de 12 años) con EICH está avalada por los datos de los estudios aleatorizados de fase III REACH2 y REACH3. La dosis de Jakavi en pacientes pediátricos mayores de 12 años con EICH es la misma que la utilizada en adultos. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Jakavi en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos

No se recomiendan ajustes adicionales de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Nuevas precauciones y advertencias

Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hematológicas tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con MF que presentan unas cifras reducidas de plaquetas ($<200\ 000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante el tratamiento.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También es preciso considerar la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con Jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección, y debe iniciarse un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas. Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva («latente») según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis B (título de ADN del VHB), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa (ALT) y la aspartatoaminotransferasa (AST), en pacientes con infección crónica por el VHB tratados con Jakavi. Se desconoce el efecto de Jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por el VHB. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo con las guías clínicas.

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha comunicado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con Jakavi. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de LMP.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) —carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de Merkel— en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de los pacientes con MF y PV habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxicarbamida en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con Jakavi. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con Jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos tales como el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal severa. En los pacientes con IRT en diálisis, la dosis inicial debe basarse en las cifras de plaquetas en los pacientes con MF, mientras que la dosis inicial recomendada para los pacientes con PV y EICH es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores en pacientes con MF, PV o EICH deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con MF o PV que presenten disfunción hepática. Otras modificaciones de la dosis deberán basarse en la seguridad y eficacia del fármaco. En pacientes con EICH que presenten insuficiencia hepática no es necesario modificar la dosis inicial.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Mielofibrosis

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad de Jakavi en los pacientes con MF se evaluó a partir de los datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II), que incluían datos de pacientes inicialmente asignados al azar a Jakavi (n = 301) y de pacientes que recibieron Jakavi tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 156). La exposición mediana en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas en los pacientes con MF fue de 30,5 meses (intervalo de 0,3 a 68,1 meses).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron anemia (83,8%) y trombocitopenia (80,5%).

Entre las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos [CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events]) se registraron anemia (83,8%), trombocitopenia (80,5%) y neutropenia (20,8 %).

La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron equimosis (33,3%), mareos (21,9%) e infecciones del tracto urinario (21,4%).

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron el aumento de la ALT (40,7%) y de la AST (31,5%) y la hipertrigliceridemia (25,2%). No obstante, no se observaron eventos de hipertrigliceridemia de grado 3 o 4 según los CTCAE, elevaciones de la AST ni elevaciones de la ALT de grado 4.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 30,0% de los pacientes tratados con Jakavi.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi en los pacientes con PV se evaluó a partir de datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase III (RESPONSE y RESPONSE 2), que incluían datos de pacientes inicialmente asignados al azar a Jakavi (n = 184) y de pacientes que recibieron Jakavi tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 156). La exposición mediana en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas en los pacientes con PV fue de 41,7 meses (intervalo de 0,03 a 59,7 meses).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron anemia (61,8%) y aumento de la ALT (45,3%).

Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la anemia (61,8%), la trombocitopenia (25,0%) y la neutropenia (5,3%). Se notificó anemia o trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 2,9% y 2,6% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron ganancia de peso (20,3%), mareos (19,4%) y cefalea (17,9%).

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado, según los CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron las elevaciones de la ALT (45,3%) y de la AST (42,6%) e hipercolesterolemia (34,7%). La mayoría fueron de grado 1 o 2, con un evento de «elevación de la AST» de grado 4 según los CTCAE.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 19,4% de los pacientes tratados con Jakavi.

EICH aguda

La seguridad de Jakavi en los pacientes con EICH aguda se evaluó en el estudio de fase III REACH2, que incluye datos de pacientes inicialmente asignados al azar a Jakavi (n = 152) y de pacientes que recibieron Jakavi tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 49). La mediana de la exposición en la que se basaron las categorías de frecuencia de reacciones adversas fue de 8,9 semanas (intervalo de 0,3 a 66,1 semanas).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en general fueron trombocitopenia

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

(85,2%), anemia (75,0%) y neutropenia (65,1%). Las anomalías analíticas hematológicas identificadas como reacciones adversas fueron trombocitopenia (85,2%), anemia (75,0%) y neutropenia (65,1%). Se notificó anemia de grado 3 en el 47,7% de los pacientes (el grado 4 no se contempla en la versión 4.03 de los CTCAE). Se notificó trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 31,3% y 47,7% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron infección por citomegalovirus (CMV) (32,3%), sepsis (25,4%) e infecciones del tracto urinario (17,9%). Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron el aumento de la ALT (54,9%) y de la AST (52,3%) y la hipercolesterolemia (49,2%). La mayoría fueron de grado 1 y 2. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 29,4% de los pacientes tratados con Jakavi.

EICH crónica

La seguridad de Jakavi en los pacientes con EICH crónica se evaluó en el estudio de fase III REACH3, que incluye datos de pacientes inicialmente asignados al azar a Jakavi (n = 165) y de pacientes que recibieron Jakavi tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el mejor tratamiento disponible (MTD) [n = 61]. La mediana de la exposición en la que se basaron las categorías de frecuencia de reacciones adversas fue de 41,4 semanas (intervalo de 0,7 a 127,3 semanas). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en general fueron anemia (68,6%), hipercolesterolemia (52,3%) y aumento de la AST (52,2%). Las anomalías analíticas hematológicas identificadas como reacciones adversas fueron anemia (68,6%), trombocitopenia (34,4%) y neutropenia (36,2%). Se notificó anemia de grado 3 en el 14,8% de los pacientes (el grado 4 no se contempla en la versión 4.03 de los CTCAE). Se notificó neutropenia de grado 3 y 4 en el 9,5% y 6,7% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron hipertensión (15,0%), cefalea (10,2%) e infecciones del tracto urinario (9,3%). Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron hipercolesterolemia (52,3%), aumento de la AST (52,2%) y aumento de la ALT (43,1%). La mayoría fueron de grado 1 y 2. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 18,1% de los pacientes tratados con Jakavi.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre MF y PV se enumeran en la Tabla 4. Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre EICH aguda y crónica se enumeran en la Tabla 5. Todas las reacciones adversas se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); infrecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000). En el programa de estudios clínicos, la severidad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los CTCAE, que definen los grados de severidad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante, grado 5 = muerte).

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en los estudios de fase III sobre MF y PV

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT-II	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: RESPONSE Semana 156: RESPONSE-2
Infecciones e infestaciones		
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	Muy frecuente
Herpes zóster	Muy frecuente	Muy frecuente
Neumonía	Muy frecuente	Frecuente
Tuberculosis [*]	Infrecuente	–
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia ¹		
CTCAE ¹ , grado 4 (<6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<8,0 a 6,5 g/dl)	Muy frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ¹		
CTCAE, grado 4 (<25 000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000 a 25 000/mm ³)	Muy frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ¹		
CTCAE, grado 4 (<500/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<1000 a 500/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Frecuente
Pancitopenia ²	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipercolesterolemia ¹		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ¹		
CTCAE, grado 1	Muy frecuente	Muy frecuente
Ganancia de peso	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Flatulencia	Frecuente	Frecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Cardenales (moretones)	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
ALT elevada ¹		
CTCAE, grado 3 (>5 × a 20 × LSN)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
AST elevada ¹		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
¹ La frecuencia se basa en las anomalías analíticas nuevas o que empeoran con respecto al inicio. ² Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina <100 g/l, una cifra de plaquetas <100 × 10 ³ /l y una cifra de neutrófilos <1,5 × 10 ³ /l (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis. ³ CTCAE, versión 3.0.		

Al retirar el tratamiento, los pacientes con MF pueden volver a padecer los síntomas de tal enfermedad, como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En los estudios clínicos sobre MF, la puntuación total de síntomas de MF volvió a ser gradualmente la del inicio en un plazo de 7 días después de suspender la administración.

Tabla 5
 Reacciones adversas notificadas en los estudios de fase III sobre EICH

RA	EICH aguda (REACH2) (N = 201)			EICH crónica (REACH3) (N = 226)		
	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, ³ grado 3/4 (%)	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, ³ grado 3/4 (%)
Infecciones e infestaciones						
Infecciones por CMV	Muy frecuente	32,3	10,9/0,5	–	–	–/–
Sepsis	Muy frecuente	25,4	4,0/17,9 ⁴	–	–	–/–
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	17,9	6,0/0,5	Frecuente	9,3	1,3/0
Infecciones por virus BK	–	–	–/–	Frecuente	4,9	0,4/0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Trombocitopenia ¹	Muy frecuente	85,2	31,3/47,7	Muy frecuente	34,4	5,9/10,7
Anemia ¹	Muy frecuente	75,0	47,7/N/A	Muy frecuente	68,6	14,8/N/A
Neutropenia ¹	Muy frecuente	65,1	17,9/20,6	Muy frecuente	36,2	9,5/6,7
Pancitopenia ^{1,2}	Muy frecuente	32,8	N/A	–	–	–/–

	EICH aguda (REACH2) (N = 201)			EICH crónica (REACH3) (N = 226)		
RA	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, ³ grado 3/4 (%)	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, ³ grado 3/4 (%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Hipercolesterolemia ¹	Muy frecuente	49,2	3,3/5,9	Muy frecuente	52,3	5,5/0,5
Ganancia de peso	–	–	–	Frecuente	3,5	0/0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	Frecuente	8,5	0,5/0	Muy frecuente	10,2	1,3/0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	Muy frecuente	13,4	5,5/0	Muy frecuente	15,0	5,3/0
Trastornos gastrointestinales						
Lipasa elevada ¹	–	–	–	Muy frecuente	35,9	9,5/0,4
Amilasa elevada ¹	–	–	–	Muy frecuente	32,4	4,2/2,7
Náuseas	Muy frecuente	16,4	0,5/0	–	–	–/–
Estreñimiento	–	–	–	Frecuente	6,6	0/0
Trastornos hepatobiliares						
ALT elevada ¹	Muy frecuente	54,9	17,6/1,5	Muy frecuente	43,1	4,7/0,9
AST elevada ¹	Muy frecuente	52,3	7,8/0	Muy frecuente	52,2	3,1/0,9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
CPK en sangre elevada ¹	–	–	–	Muy frecuente	31,1	1,0/1,4
Trastornos renales y urinarios						
Creatinina en sangre elevada ¹	–	–	–	Muy frecuente	38,4	1,3/0

¹ La frecuencia se basa en las anomalías analíticas nuevas o que empeoran con respecto al inicio.
 ² Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina <100 g/l, una cifra de plaquetas <100 × 10⁹/l y una cifra de neutrófilos <1,5 × 10⁹/l (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis. No se han definido grados según los CTCAE.
 ³ CTCAE, versión 4.03.
 ⁴ La sepsis de grado 4 comprende 16 (8%) eventos de grado 4 y 20 (10%) eventos de grado 5.

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

La tuberculosis como reacción adversa se ha comunicado durante la comercialización de Jakavi en pacientes con PV a través de notificaciones espontáneas de casos y en artículos publicados.

Puesto que las comunicaciones espontáneas de casos provienen de una población de tamaño incierto, no es posible calcular de forma fiable la frecuencia que, por consiguiente, se considera «desconocida».

Descripción de determinadas reacciones adversas

Anemia



En los estudios clínicos de fase III sobre MF, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de grado 2 o superior (según los CTCAE) fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3%) abandonó el tratamiento debido a anemia.

En los pacientes que recibieron Jakavi, las disminuciones medias de las cifras de hemoglobina alcanzaron un nadir de entre 15 y 20 g/l por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego revirtieron gradualmente hasta alcanzar un nuevo estado de equilibrio de unos 10 g/l por debajo del valor inicial. Esta pauta se observó con independencia de si el paciente había recibido transfusiones durante el tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59,4% de los pacientes tratados con Jakavi y el 37,1% de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el tratamiento aleatorizado. En el estudio COMFORT-II, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51,4% en el grupo de Jakavi y del 38,4% en el grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (MTD).

En los estudios de fase III sobre EICH aguda y crónica, se notificó anemia de grado 3 según los CTCAE en el 47,7% y el 14,8% de los pacientes, respectivamente.

Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III sobre MF, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de unas 8 semanas. La trombocitopenia solía revertir al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las cifras de plaquetas por encima de 50 000/mm³ fue de 14 días. Durante el período aleatorizado de los estudios se hicieron transfusiones de plaquetas al 4,5% de los pacientes que recibieron Jakavi y al 5,8% de los que recibieron los tratamientos de comparación. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a trombocitopenia en el 0,7% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 0,9% de los pacientes que recibieron los tratamientos de comparación. Los pacientes con cifras de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³ antes de instaurar Jakavi presentaron con mayor frecuencia trombocitopenia de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas >200 000/mm³ (64,2% frente a 35,4%). En los estudios de fase III sobre EICH aguda, se observó trombocitopenia de grado 3 y 4 según los CTCAE en el 31,3% y el 47,7% de los pacientes, respectivamente. En los estudios de fase III sobre EICH crónica, la frecuencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 según los CTCAE fue más baja (5,9% y 10,7%) que en la EICH aguda.

Neutropenia

En los pacientes que padecieron neutropenia de grado 3 o 4 de los estudios clínicos de fase III sobre MF, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas. Durante el período aleatorizado de los estudios, se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutropenia en el 1% de los pacientes, y el 0,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento a causa de ese trastorno.

En los estudios de fase III sobre EICH aguda, se observó neutropenia de grado 3 y 4 según los CTCAE en el 17,9% y el 20,6% de los pacientes, respectivamente. En los estudios de fase III sobre EICH crónica, la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 según los CTCAE fue más baja (9,5% y 6,7%) que en la EICH aguda.

Infecciones

En el período aleatorizado de los dos estudios clínicos de fase III sobre MF, el 1,0% de los pacientes padecieron infecciones del tracto urinario de grado 3 o 4. Se comunicó urosepsis (septicemia urinaria) en el 1,0% de los pacientes e infección renal en un paciente. La tasa de herpes zóster fue del 4,0%. Durante el período de seguimiento a largo plazo, se observaron casos de infecciones del tracto urinario y herpes zóster de cualquier grado en el 21,4% y en el 19,7% de los pacientes, respectivamente.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Durante el período aleatorizado de los dos estudios de fase III sobre PV, se observó un caso (0,5%) de infección del tracto urinario de grado 3/4. La tasa de herpes zóster fue del 4,3%, incluido un caso notificado de neuralgia postherpética de grado 3 y 4. Durante el período de seguimiento a largo plazo, se observaron casos de infecciones del tracto urinario y herpes zóster de cualquier grado en el 11,8% y en el 14,7% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios de fase III sobre EICH aguda, se notificaron infecciones por CMV de grado 3 y 4 en el 10,9% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. La infección por CMV con afectación orgánica se observó en muy pocos pacientes; se notificaron casos de colitis por CMV, enteritis por CMV e infección gastrointestinal por CMV de cualquier grado en cuatro, dos y un paciente, respectivamente.

Se notificaron eventos de sepsis, incluido el choque séptico de cualquier grado, en el 25,4% de los pacientes.

En los estudios de fase III sobre EICH crónica, se notificaron infecciones del tracto urinario e infecciones por virus BK de grado 3 en el 1,3% y el 0,4% de los pacientes, respectivamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva indicación para Ruxolitinib fosfato solicitada así: *Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica que hayan recibido alotransplante de células madres hematopoyéticas (ACTM) que tengan al menos 12 años de edad y presenten una respuesta insuficiente a corticoesteroides u otras terapias sistémicas.*

Nuevas indicaciones:

Mielofibrosis (MF)
Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera (PV)
Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxycarbamida (hidroxiurea).

Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH)
Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica que hayan recibido alotransplante de células madres hematopoyéticas (ACTM) que tengan al menos 12 años de edad y presenten una respuesta insuficiente a corticoesteroides u otras terapias sistémicas.

Nueva dosificación:

Dosis inicial
La dosis inicial recomendada de Jakavi en la mielofibrosis (MF) se basa en las cifras de plaquetas (véase la Tabla 1):

Tabla 1 Dosis iniciales en la mielofibrosis	
Cifra de plaquetas	Dosis inicial
Superior a 200 000/mm ³	20 mg por vía oral dos veces al día
100 000 a 200 000/mm ³	15 mg por vía oral dos veces al día
50 000 a menos de 100 000/mm ³	10 mg por vía oral dos veces al día

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La dosis inicial recomendada de Jakavi en la policitemia vera (PV) y en la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Modificaciones de la dosis

Se puede ajustar la dosis en función de la eficacia y la seguridad.

Mielofibrosis y policitemia vera

Si la eficacia se considera insuficiente y mientras los hemogramas resulten satisfactorios, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo, hasta alcanzar la dosis máxima de 25 mg dos veces al día.

La dosis inicial no debe aumentarse durante las cuatro primeras semanas de tratamiento ni con mayor frecuencia que cada 2 semanas pasado dicho período.

Debe interrumpirse el tratamiento si las cifras de plaquetas son menores que 50 000/mm³ o las cifras absolutas de neutrófilos son inferiores a 500/mm³.

En la PV, también se debe interrumpir el tratamiento cuando la hemoglobina sea inferior a 8 g/dl.

En cuanto las cifras sanguíneas aumenten por arriba de esos valores, se puede reanudar el tratamiento con 5 mg dos veces al día, y luego se puede aumentar la dosis gradualmente basándose en la supervisión cuidadosa de los hemogramas.

Si las cifras de plaquetas descienden durante el tratamiento de la mielofibrosis tal como se describe en la Tabla 2, hay que pensar en reducir la dosis para no tener que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia.

Tabla 2 Recomendaciones posológicas para la trombocitopenia en la mielofibrosis

	Dosis en el momento de la disminución de la cifra de plaquetas			
	20 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día
Cifra de plaquetas	Dosis nueva			
100 000 a <125 000/mm ³	15 mg dos veces al día	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
75 000 a <100 000/mm ³	10 mg dos veces al día	10 mg dos veces al día	Sin cambios	Sin cambios
50 000 a <75 000/mm ³	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	5 mg dos veces al día	Sin cambios
Inferior a 50 000/mm ³	Suspender	Suspender	Suspender	Suspender

En la PV, también se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis si la hemoglobina descende por debajo de los 12 g/dl, y se recomienda reducir la dosis cuando la hemoglobina sea inferior a 10 g/dl.

Enfermedad del injerto contra el huésped

En los pacientes con EICH que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento después de recurrir a las medidas habituales de apoyo, como factores de crecimiento, fármacos antiinfecciosos y transfusiones. Se recomienda realizar reducciones de un nivel de dosis (de 10 mg dos veces al día a 5 mg dos veces al día o de 5 mg dos veces al día a 5 mg una vez al día). En los pacientes que sean incapaces de tolerar Jakavi en dosis de 5 mg una vez al día, se debe interrumpir el tratamiento. En la Tabla 3 se recogen las recomendaciones posológicas detalladas.

Tabla 3 Recomendaciones posológicas en pacientes con enfermedad del injerto contra el huésped que presenten trombocitopenia, neutropenia o elevación de la bilirrubina total

Parámetro de laboratorio	Recomendación posológica
Cifra de plaquetas <20 000 /mm ³	Reducir la dosis de Jakavi en un nivel de dosis. Si la cifra de plaquetas es ≥20 000/mm ³ en un plazo de 7 días, la dosis puede aumentarse hasta el nivel de dosis inicial; de lo contrario, mantener la dosis reducida.
Cifra de plaquetas <15 000 /mm ³	Interrumpir la administración de Jakavi hasta que la cifra de plaquetas sea ≥20 000/mm ³ ; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de ≥500/mm ³ a <750/mm ³	Reducir la dosis de Jakavi en un nivel de dosis. Reanudar la administración al nivel de dosis inicial si la CAN es >1000/mm ³ .
Cifra absoluta de neutrófilos <500/mm ³	Interrumpir la administración de Jakavi hasta que la CAN sea >500/mm ³ ; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior. Si la CAN es >1000/mm ³ , se puede reanudar la administración al nivel de dosis inicial.
Elevación de la bilirrubina total sin EICH hepática	Entre 3,0 y 5,0 veces el LSN: continuar con la administración de Jakavi en un nivel de dosis por debajo del anterior hasta que el valor sea ≤3,0 veces el LSN.
	Entre >5,0 y 10,0 veces el LSN: interrumpir la administración de Jakavi hasta 14 días, hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 veces el LSN. Si la bilirrubina total es ≤3,0 veces el LSN, se puede reanudar la administración con la dosis actual. Si no se alcanza un valor ≤3,0 veces el LSN en un plazo de 14 días, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
	>10,0 veces el LSN: interrumpir la administración de Jakavi hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 veces el LSN; posteriormente, reanudar la administración en un nivel de dosis por debajo del anterior.
Elevación de la bilirrubina total con EICH hepática	>3,0 veces el LSN: continuar con la administración de Jakavi en un nivel de dosis por debajo del anterior hasta que la bilirrubina total sea ≤3,0 veces el LSN.

Instrucciones de administración

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis usual siguiente tal como se le ha prescrito.

El tratamiento de la MF y la PV puede continuar mientras proporcione más beneficios que riesgos al paciente.

En la EICH, debe considerarse la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de Jakavi en

pacientes que presenten una respuesta después de haber suspendido los corticoesteroides. Se recomienda reducir la dosis de Jakavi en un 50% cada dos meses. Si los signos o síntomas de EICH reaparecen durante o después de la reducción gradual de la dosis de Jakavi, debe plantearse un nuevo aumento escalonado de la dosis.

Ajuste de la dosis en caso de coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 o fluconazol

Cuando Jakavi se administra con inhibidores potentes de la CYP3A4 en pacientes con MF o PV o con inhibidores moderados duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p. ej., fluconazol) en pacientes con MF, PV o EICH, la dosis diaria total de Jakavi debe reducirse

aproximadamente en un 50%, disminuyendo ya sea la dosis diaria que se administra dos veces al día o bien la frecuencia de administración a la correspondiente dosis de una vez al día si no resulta práctica la administración de dos veces al día. Debe evitarse la administración simultánea de Jakavi con dosis de fluconazol superiores a los 200 mg por día.

Al inicio de la administración de un inhibidor potente de la CYP3A4 o de un inhibidor moderado dual de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4, se recomienda la supervisión más asidua de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con Jakavi.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), la dosis inicial recomendada —basada en las cifras de plaquetas en los pacientes con MF— debe reducirse aproximadamente en un 50%. En los pacientes con PV o EICH y disfunción renal severa, la dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de disfunción renal severa mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

Los escasos datos disponibles no permiten determinar cuáles son las mejores opciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) en diálisis.

Los datos recabados en esta población indican que los pacientes con MF en diálisis deben recibir una sola dosis inicial de 15 o 20 mg, según las cifras de plaquetas, y dosis únicas ulteriores solamente después de cada sesión de diálisis y con una cuidadosa vigilancia de la seguridad y la eficacia.

La posología inicial recomendada para los pacientes con PV o EICH más IRT en hemodiálisis es una sola dosis de 10 mg, que se administrará después de la diálisis

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y solamente el día de hemodiálisis y con una vigilancia cuidadosa de la seguridad y la eficacia.

Disfunción hepática

En los pacientes con MF y disfunción hepática, la dosis inicial recomendada, que se basa en las cifras de plaquetas, debe reducirse aproximadamente en un 50%. La dosis inicial recomendada en pacientes con PV es de 5 mg dos veces al día. Los pacientes diagnosticados de disfunción hepática mientras reciben Jakavi deben ser objeto de un seguimiento riguroso y puede que necesiten una reducción de la dosis para evitar la manifestación de reacciones adversas.

En los pacientes con EICH que presenten cualquier tipo de disfunción hepática, incluida la

EICH hepática, no se recomienda modificar la dosis inicial.

En pacientes con afectación hepática por EICH que presenten un aumento de la bilirrubina

total >3 veces el LSN, se debe vigilar el hemograma con más frecuencia para detectar posibles toxicidades y se podrá evaluar reducir la dosis en un nivel de dosis.

Pacientes pediátricos

No se ha determinado la seguridad ni la eficacia de Jakavi en los pacientes pediátricos con MF o PV.

La seguridad y eficacia de Jakavi en pacientes pediátricos (a partir de 12 años) con EICH está avalada por los datos de los estudios aleatorizados de fase III REACH2 y REACH3. La dosis de Jakavi en pacientes pediátricos mayores de 12 años con EICH es la misma que la utilizada en adultos. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Jakavi en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos

No se recomiendan ajustes adicionales de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Nuevas precauciones y advertencias

Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hematológicas tales como

trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe

realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con MF que presentan unas cifras reducidas de plaquetas ($<200\ 000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante el tratamiento.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También es preciso considerar la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con Jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección, y debe iniciarse un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva

(«latente») según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis B (título de ADN del

VHB), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa (ALT) y la aspartatoaminotransferasa (AST), en pacientes con infección crónica por el VHB tratados con Jakavi. Se desconoce el efecto de Jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por el VHB. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo con las guías clínicas.

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del

herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha comunicado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con Jakavi. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos

indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de LMP.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) —carcinoma basocelular, carcinoma

espinocelular y carcinoma de células de Merkel— en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de los pacientes con MF y PV habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxycarbamida en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con Jakavi. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con Jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos tales como el

colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol de las

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo

positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal severa. En los pacientes con IRT en diálisis, la dosis inicial debe basarse en las cifras de plaquetas en los pacientes con MF, mientras que la dosis inicial recomendada para los pacientes con PV y EICH es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores en pacientes con MF, PV o EICH deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con MF o PV que presenten

disfunción hepática. Otras modificaciones de la dosis deberán basarse en la seguridad y eficacia del fármaco. En pacientes con EICH que presenten insuficiencia hepática no es necesario modificar la dosis inicial.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Mielofibrosis

La seguridad de Jakavi en los pacientes con MF se evaluó a partir de los datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase III (COMFORT-I y COMFORT-II), que incluían datos de pacientes inicialmente asignados al azar a Jakavi (n = 301) y de pacientes que recibieron Jakavi tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 156). La exposición mediana en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas en los pacientes con MF fue de 30,5 meses (intervalo de 0,3 a 68,1 meses).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron anemia (83,8%) y trombocitopenia (80,5%).

Entre las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos [CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events]) se registraron anemia (83,8%), trombocitopenia

(80,5%) y neutropenia (20,8 %).

La anemia, la trombocitopenia y la neutropenia son efectos relacionados con la dosis. Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron equimosis (33,3%), mareos (21,9%) e infecciones del tracto urinario (21,4%).

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones

adversas fueron el aumento de la ALT (40,7%) y de la AST (31,5%) y la hipertrigliceridemia

Acta No. 15 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(25,2%). No obstante, no se observaron eventos de hipertrigliceridemia de grado 3 o 4 según los CTCAE, elevaciones de la AST ni elevaciones de la ALT de grado 4. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 30,0% de los pacientes tratados con Jakavi.

Policitemia vera

La seguridad de Jakavi en los pacientes con PV se evaluó a partir de datos de seguimiento a largo plazo de dos estudios de fase III (RESPONSE y RESPONSE 2), que incluían datos de pacientes inicialmente asignados al azar a Jakavi (n = 184) y de pacientes que recibieron Jakavi tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 156). La exposición mediana en la que se basan las categorías de frecuencia de reacciones adversas en los pacientes con PV fue de 41,7 meses (intervalo de 0,03 a 59,7 meses).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron anemia (61,8%) y aumento de la ALT (45,3%).

Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grado, según los CTCAE) fueron la

anemia (61,8%), la trombocitopenia (25,0%) y la neutropenia (5,3%). Se notificó anemia o

trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 2,9% y 2,6% de los pacientes, respectivamente.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron ganancia de peso (20,3%), mareos (19,4%) y cefalea (17,9%).

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado, según los

CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron las elevaciones de la ALT (45,3%) y de la AST (42,6%) e hipercolesterolemia (34,7%). La mayoría fueron de grado 1 o 2, con un evento de «elevación de la AST» de grado 4 según los CTCAE.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con

independencia de su causalidad, en el 19,4% de los pacientes tratados con Jakavi.

EICH aguda

La seguridad de Jakavi en los pacientes con EICH aguda se evaluó en el estudio de fase III REACH2, que incluye datos de pacientes inicialmente asignados al azar a Jakavi (n = 152) y de pacientes que recibieron Jakavi tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el tratamiento de comparación (control) (n = 49). La mediana de la exposición en la que se basaron las categorías de frecuencia de reacciones adversas fue de 8,9 semanas (intervalo de 0,3 a 66,1 semanas).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en general fueron trombocitopenia

(85,2%), anemia (75,0%) y neutropenia (65,1%).

Las anomalías analíticas hematológicas identificadas como reacciones adversas fueron

trombocitopenia (85,2%), anemia (75,0%) y neutropenia (65,1%). Se notificó anemia de

grado 3 en el 47,7% de los pacientes (el grado 4 no se contempla en la versión 4.03 de los

CTCAE). Se notificó trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 31,3% y 47,7% de los pacientes, respectivamente.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron infección por citomegalovirus (CMV) (32,3%), sepsis (25,4%) e infecciones del tracto urinario (17,9%).

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron el aumento de la ALT (54,9%) y de la AST (52,3%) y la hipercolesterolemia (49,2%). La mayoría fueron de grado 1 y 2.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 29,4% de los pacientes tratados con Jakavi.

EICH crónica

La seguridad de Jakavi en los pacientes con EICH crónica se evaluó en el estudio de fase III REACH3, que incluye datos de pacientes inicialmente asignados al azar a Jakavi (n = 165) y de pacientes que recibieron Jakavi tras cambiarse del grupo en el que estaban recibiendo el mejor tratamiento disponible (MTD) [n = 61]. La mediana de la exposición en la que se basaron las categorías de frecuencia de reacciones adversas fue de 41,4 semanas (intervalo de 0,7 a 127,3 semanas).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en general fueron anemia (68,6%), hipercolesterolemia (52,3%) y aumento de la AST (52,2%).

Las anomalías analíticas hematológicas identificadas como reacciones adversas fueron anemia (68,6%), trombocitopenia (34,4%) y neutropenia (36,2%). Se notificó anemia de grado 3 en el 14,8% de los pacientes (el grado 4 no se contempla en la versión 4.03 de los CTCAE). Se notificó neutropenia de grado 3 y 4 en el 9,5% y 6,7% de los pacientes, respectivamente.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron hipertensión (15,0%), cefalea (10,2%) e infecciones del tracto urinario (9,3%).

Las anomalías analíticas no hematológicas más frecuentes identificadas como reacciones adversas fueron hipercolesterolemia (52,3%), aumento de la AST (52,2%) y aumento de la ALT (43,1%). La mayoría fueron de grado 1 y 2.

Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de su causalidad, en el 18,1% de los pacientes tratados con Jakavi.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre MF y PV se enumeran en la Tabla 4. Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre EICH aguda y crónica se enumeran en la Tabla 5. Todas las reacciones adversas se presentan por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

En el programa de estudios clínicos, la severidad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los CTCAE, que definen los grados de severidad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante, grado 5 = muerte).

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en los estudios de fase III sobre MF y PV

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT-II	Datos de seguimiento a largo plazo Semana 256: RESPONSE Semana 156: RESPONSE-2
Infecciones e infestaciones		
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	Muy frecuente
Herpes zóster	Muy frecuente	Muy frecuente
Neumonía	Muy frecuente	Frecuente
Tuberculosis [*]	Infrecuente	–
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia ¹		
CTCAE ¹ , grado 4 (<6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<8,0 a 6,5 g/dl)	Muy frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ¹		
CTCAE, grado 4 (<25 000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000 a 25 000/mm ³)	Muy frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ¹		
CTCAE, grado 4 (<500/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<1000 a 500/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Frecuente
Pancitopenia ²	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hipercolesterolemia ¹		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ¹		
CTCAE, grado 1	Muy frecuente	Muy frecuente
Ganancia de peso	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Flatulencia	Frecuente	Frecuente

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Cardenales (moretones)	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
ALT elevada ¹		
CTCAE, grado 3 (>5 × a 20 × LSN)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
AST elevada ¹		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
¹ La frecuencia se basa en las anomalías analíticas nuevas o que empeoran con respecto al inicio. ² Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina <100 g/l, una cifra de plaquetas <100 × 10 ³ /l y una cifra de neutrófilos <1,5 × 10 ³ /l (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis. ³ CTCAE, versión 3.0.		

Al retirar el tratamiento, los pacientes con MF pueden volver a padecer los síntomas de tal enfermedad, como cansancio, dolor óseo, fiebre, prurito, sudores nocturnos, esplenomegalia sintomática y pérdida de peso. En los estudios clínicos sobre MF, la puntuación total de síntomas de MF volvió a ser gradualmente la del inicio en un plazo de 7 días después de suspender la administración.

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en los estudios de fase III sobre EICH

RA	EICH aguda (REACH2) (N = 201)			EICH crónica (REACH3) (N = 226)		
	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, ³ grado 3/4 (%)	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, ³ grado 3/4 (%)
Infecciones e infestaciones						
Infecciones por CMV	Muy frecuente	32,3	10,9/0,5	–	–	–/–
Sepsis	Muy frecuente	25,4	4,0/17,9 ⁴	–	–	–/–
Infecciones del tracto urinario	Muy frecuente	17,9	6,0/0,5	Frecuente	9,3	1,3/0
Infecciones por virus BK	–	–	–/–	Frecuente	4,9	0,4/0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Trombocitopenia ¹	Muy frecuente	85,2	31,3/47,7	Muy frecuente	34,4	5,9/10,7
Anemia ¹	Muy frecuente	75,0	47,7/N/A	Muy frecuente	68,6	14,8/N/A
Neutropenia ¹	Muy frecuente	65,1	17,9/20,6	Muy frecuente	36,2	9,5/6,7
Pancitopenia ^{1,2}	Muy frecuente	32,8	N/A	–	–	–/–

	EICH aguda (REACH2) (N = 201)			EICH crónica (REACH3) (N = 226)		
RA	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, ³ grado 3/4 (%)	Categoría de frecuencia	Todos los grados (%)	CTCAE, ³ grado 3/4 (%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Hipercolesterolemia ¹	Muy frecuente	49,2	3,3/5,9	Muy frecuente	52,3	5,5/0,5
Ganancia de peso	–	–	–	Frecuente	3,5	0/0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	Frecuente	8,5	0,5/0	Muy frecuente	10,2	1,3/0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	Muy frecuente	13,4	5,5/0	Muy frecuente	15,0	5,3/0
Trastornos gastrointestinales						
Lipasa elevada ¹	–	–	–	Muy frecuente	35,9	9,5/0,4
Amilasa elevada ¹	–	–	–	Muy frecuente	32,4	4,2/2,7
Náuseas	Muy frecuente	16,4	0,5/0	–	–	–/–
Estreñimiento	–	–	–	Frecuente	6,6	0/0
Trastornos hepatobiliares						
ALT elevada ¹	Muy frecuente	54,9	17,6/1,5	Muy frecuente	43,1	4,7/0,9
AST elevada ¹	Muy frecuente	52,3	7,8/0	Muy frecuente	52,2	3,1/0,9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
CPK en sangre elevada ¹	–	–	–	Muy frecuente	31,1	1,0/1,4
Trastornos renales y urinarios						
Creatinina en sangre elevada ¹	–	–	–	Muy frecuente	38,4	1,3/0
¹ La frecuencia se basa en las anomalías analíticas nuevas o que empeoran con respecto al inicio. ² Por pancitopenia se entiende una cifra de hemoglobina <100 g/l, una cifra de plaquetas <100 × 10 ⁹ /l y una cifra de neutrófilos <1,5 × 10 ⁹ /l (o una cifra leucocitaria baja de grado 2 si no se dispone de la cifra de neutrófilos) determinadas simultáneamente en el mismo análisis. No se han definido grados según los CTCAE. ³ CTCAE, versión 4.03. ⁴ La sepsis de grado 4 comprende 16 (8%) eventos de grado 4 y 20 (10%) eventos de grado 5.						

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

La tuberculosis como reacción adversa se ha comunicado durante la comercialización de Jakavi en pacientes con PV a través de notificaciones espontáneas de casos y en artículos publicados.

Puesto que las comunicaciones espontáneas de casos provienen de una población de tamaño incierto, no es posible calcular de forma fiable la frecuencia que, por consiguiente, se considera «desconocida».

Descripción de determinadas reacciones adversas

Anemia

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos de fase III sobre MF, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera anemia de grado 2 o superior (según los CTCAE) fue de 1,5 meses. Un paciente (0,3%) abandonó el tratamiento debido a anemia.

En los pacientes que recibieron Jakavi, las disminuciones medias de las cifras de hemoglobina alcanzaron un nadir de entre 15 y 20 g/l por debajo del valor inicial después de 8 a 12 semanas de tratamiento y luego revirtieron gradualmente hasta alcanzar un nuevo estado de equilibrio de unos 10 g/l por debajo del valor inicial. Esta pauta se observó con independencia de si el paciente había recibido transfusiones durante el tratamiento.

En el estudio COMFORT-I, aleatorizado y comparativo con placebo, el 59,4% de los pacientes tratados con Jakavi y el 37,1% de los pacientes del grupo del placebo recibieron transfusiones de eritrocitos durante el tratamiento aleatorizado. En el estudio COMFORT-II, la tasa de transfusiones de concentrado de eritrocitos fue del 51,4% en el grupo de Jakavi y del 38,4% en el grupo que recibió el mejor tratamiento disponible (MTD).

En los estudios de fase III sobre EICH aguda y crónica, se notificó anemia de grado 3 según los CTCAE en el 47,7% y el 14,8% de los pacientes, respectivamente.

Trombocitopenia

En los pacientes que padecieron trombocitopenia de grado 3 o 4 en los estudios clínicos de

fase III sobre MF, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de unas 8 semanas. La trombocitopenia solía revertir al reducir la dosis o interrumpir el

tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recuperación de las cifras de plaquetas por encima de 50 000/mm³ fue de 14 días. Durante el período aleatorizado de los estudios se hicieron transfusiones de plaquetas al 4,5% de los pacientes que recibieron Jakavi y al 5,8% de los que recibieron los tratamientos de comparación. Se registraron interrupciones definitivas del tratamiento debido a trombocitopenia en el 0,7% de los pacientes del grupo de Jakavi y en el 0,9% de los pacientes que recibieron los tratamientos de comparación. Los pacientes con cifras de plaquetas de entre 100 000/mm³ y 200 000/mm³ antes de instaurar Jakavi presentaron con mayor frecuencia trombocitopenia de grado 3 o 4 que los que tenían cifras de plaquetas >200 000/mm³ (64,2% frente a 35,4%).

En los estudios de fase III sobre EICH aguda, se observó trombocitopenia de grado 3 y 4 según los CTCAE en el 31,3% y el 47,7% de los pacientes, respectivamente. En los estudios de fase III sobre EICH crónica, la frecuencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 según los CTCAE fue más baja (5,9% y 10,7%) que en la EICH aguda.

Neutropenia

En los pacientes que padecieron neutropenia de grado 3 o 4 de los estudios clínicos de fase III sobre MF, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de dicho trastorno fue de 12 semanas. Durante el período aleatorizado de los estudios, se comunicaron suspensiones o reducciones de la dosis debido a neutropenia en el 1% de los pacientes, y el 0,3% de los pacientes abandonaron el tratamiento a causa de ese trastorno.

En los estudios de fase III sobre EICH aguda, se observó neutropenia de grado 3 y 4 según los CTCAE en el 17,9% y el 20,6% de los pacientes, respectivamente. En los estudios de fase III sobre EICH crónica, la frecuencia de neutropenia de grado 3 y 4 según los CTCAE fue más baja (9,5% y 6,7%) que en la EICH aguda.

Infecciones

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el período aleatorizado de los dos estudios clínicos de fase III sobre MF, el 1,0% de los pacientes padecieron infecciones del tracto urinario de grado 3 o 4. Se comunicó urosepsis

(septicemia urinaria) en el 1,0% de los pacientes e infección renal en un paciente. La tasa de herpes zóster fue del 4,0%. Durante el período de seguimiento a largo plazo, se observaron casos de infecciones del tracto urinario y herpes zóster de cualquier grado en el 21,4% y en el 19,7% de los pacientes, respectivamente.

Durante el período aleatorizado de los dos estudios de fase III sobre PV, se observó un caso (0,5%) de infección del tracto urinario de grado 3/4. La tasa de herpes zóster fue del 4,3%, incluido un caso notificado de neuralgia postherpética de grado 3 y 4. Durante el período de seguimiento a largo plazo, se observaron casos de infecciones del tracto urinario y herpes zóster de cualquier grado en el 11,8% y en el 14,7% de los pacientes, respectivamente.

En los estudios de fase III sobre EICH aguda, se notificaron infecciones por CMV de grado 3 y 4 en el 10,9% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. La infección por CMV con afectación orgánica se observó en muy pocos pacientes; se notificaron casos de colitis por CMV, enteritis por CMV e infección gastrointestinal por CMV de cualquier grado en cuatro, dos y un paciente, respectivamente.

Se notificaron eventos de sepsis, incluido el choque séptico de cualquier grado, en el 25,4% de los pacientes.

En los estudios de fase III sobre EICH crónica, se notificaron infecciones del tracto urinario e infecciones por virus BK de grado 3 en el 1,3% y el 0,4% de los pacientes, respectivamente.

Adicionalmente, el interesado debe ajustar inserto, información para prescribir y declaración sucinta al presente concepto.

Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.4.1.3. LYNPARZA® 150 mg

Expediente : 20124752
Radicado : 20201155434 / 20201203759 / 20211098448
Fecha : 20/05/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

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

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

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

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

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

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

Neumonitis

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

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad embriofetal

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

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

Lactancia materna

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

Interacciones con otros productos medicinales.

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

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005327 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.4.1.7, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto a Pacientes Doc ID-003944969 Versión 2.0 allegado mediante radicado No. 20211098448
- Información para prescribir Clave 1-2021 allegado mediante radicado No. 20211098448

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA,

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

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

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

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

Detección de las mutaciones en BRCA:

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Dosis en adultos

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

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

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

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

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo:

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

Omisión de una dosis

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

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

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

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

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

Coadministración con inhibidores de CYP3A

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

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

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

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

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

Método de administración

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

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

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

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 2095 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

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

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

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



a- Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, recuento de granulocitos disminuido, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida, plaquetocrito disminuido y trombocitopenia; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos B disminuido, recuento de linfocitos disminuido, linfopenia y recuento de linfocitos T disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash exfoliativo, eritema generalizado, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye PTs de disnea y disnea asociada al ejercicio; Estomatitis incluye PTs de úlcera aftosa, ulceración bucal y estomatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

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

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

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

Otros hallazgos de laboratorio

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

Náuseas y vómito

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



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado la Sala encuentra que presenta resultados con dos años más de seguimiento del estudio SOLO-1, los cuales contribuyen a establecer un balance beneficio-riesgo favorable para Olaparib en *“el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino”*.

Por tanto, la Sala considera que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No.03 de (2021), numeral 3.4.1.7., y recomienda aprobar la nueva indicación propuesta.

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

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

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

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

Detección de las mutaciones en BRCA:

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Dosis en adultos

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

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

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

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

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo:

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

Omisión de una dosis

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

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

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

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

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Coadministración con inhibidores de CYP3A

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

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

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

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

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

Método de administración

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

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

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

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 2095 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas

Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

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

	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Infrecuentes
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

a- Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, recuento de granulocitos disminuido, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida, plaquetocrito disminuido y trombocitopenia; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos B disminuido, recuento de linfocitos disminuido, linfopenia y recuento de linfocitos T disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash exfoliativo, eritema generalizado, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye PTs de disnea y disnea asociada al ejercicio; Estomatitis incluye PTs de úlcera aftosa, ulceración bucal y estomatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

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

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Otros hallazgos de laboratorio

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

Náuseas y vómito

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Doc ID-003944969 Versión 2.0 y la información para prescribir Clave 1-2021, allegado mediante radicado No. 20211098448.

Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.4.1.4. LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20142204
Radicado : 20201155436 / 20201208010 / 20211098560
Fecha : 21/05/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

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

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

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

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en $<1.0\%$ de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea,

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

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

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

Lactancia materna

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

Interacciones con otros productos medicinales.

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005195 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.4.1.8, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto a Pacientes Doc ID-003944969 Versión 2.0 allegado mediante radicado No. 20211098560
- Información para prescribir Clave 1-2021 allegado mediante radicado No. 20211098560

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

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

Detección de las mutaciones en BRCA:

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Dosis en adultos

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

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

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

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

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo:

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

Omisión de una dosis

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

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

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

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

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

Coadministración con inhibidores de CYP3A

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

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

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

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

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

Método de administración

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

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

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

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 2095 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

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

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

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



a- Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, recuento de granulocitos disminuido, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida, plaquetocrito disminuido y trombocitopenia; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos B disminuido, recuento de linfocitos disminuido, linfopenia y recuento de linfocitos T disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash exfoliativo, eritema generalizado, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye PTs de disnea y disnea asociada al ejercicio; Estomatitis incluye PTs de úlcera aftosa, ulceración bucal y estomatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

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

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

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

Otros hallazgos de laboratorio

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

Náuseas y vómito

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



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado la Sala encuentra que presenta resultados con dos años más de seguimiento del estudio SOLO-1, los cuales contribuyen a establecer un balance beneficio-riesgo favorable para Olaparib en *“el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino”*. Por tanto, la Sala considera que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No.03 de (2021), numeral 3.4.1.8., y recomienda aprobar la nueva indicación propuesta.

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
-
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

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

Detección de las mutaciones en BRCA:

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA)

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Dosis en adultos

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

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

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

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

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo:

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

Omisión de una dosis

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

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

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

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

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

Coadministración con inhibidores de CYP3A

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

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

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

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

Método de administración

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

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

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

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 2095 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

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

	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Infrecuentes
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

a- Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, recuento de granulocitos disminuido, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida, plaquetocrito disminuido y trombocitopenia; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos B disminuido, recuento de linfocitos disminuido, linfopenia y recuento de linfocitos T disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash exfoliativo, eritema generalizado, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye PTs de disnea y disnea asociada al ejercicio; Estomatitis incluye PTs de úlcera aftosa, ulceración bucal y estomatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

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

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Otros hallazgos de laboratorio

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

Náuseas y vómito

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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Doc ID-003944969 Versión 2.0 y la información para prescribir Clave 1-2021, allegado mediante radicado No. 20211098560.

Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.4.1.5. JARDIANCE® 10 MG JARDIANCE® 25 MG

Expediente : 20073367 / 20061998
Radicado : 20211100128 / 20211100130
Fecha : 24/05/2021
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Empagliflozina
Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Empagliflozina

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
3. Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

pacientes con insuficiencia renal con egfr menor de 45 ml/min/1,73m², insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis. En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

menores de 18 años.

advertencias y precauciones especiales de uso:

empagliflozina no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

cetoacidosis diabética

el riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de sglt-2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de sglt-2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de sglt-2.

si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de sglt-2 no se les deberían reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

en caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de sglt-2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

este medicamento se encuentra exclusivamente indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

uso en pacientes con deterioro renal

el uso de empagliflozina no está recomendado en pacientes con un cuadro de egfr <30 ml/min/1,73 m².

monitoreo de la función renal

debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con empagliflozina y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Acta No. 15 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del sgl-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

en el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. Ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. Ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

infecciones de las vías urinarias

en los estudios combinados doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de empagliflozina en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

pacientes de edad avanzada

los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, empagliflozina debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con empagliflozina en esta población.

posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de sgl-2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 2020OCT08_V15
- Información para Prescribir versión V_15 del 08 de octubre de 2020.

Nuevas indicaciones

Diabetes mellitus tipo 2

- Control glucémico:

JARDIANCE® está indicado cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glucémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

- Prevención de eventos cardiovasculares:

JARDIANCE® está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

- Falla cardíaca:

JARDIANCE® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Nueva dosificación:

- Diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día.

En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.

- Falla cardíaca

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día (ver la sección de estudios clínicos).

JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes con deterioro renal

Diabetes mellitus tipo 2

- Control glucémico
- Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <45 ml/min/1,73 m² (ver Advertencias y precauciones especiales).

No se requiere ningún ajuste de la dosis para los pacientes con eGFR ≥45 ml/min/1,73 m².

Falla cardíaca

- Tratamiento de pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida, con o sin diabetes mellitus tipo 2

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <20 ml/min/1,73 m² (ver Advertencias y precauciones especiales). No se cuenta con datos suficientes para respaldar el uso en estos pacientes.

- Pacientes con deterioro hepático

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro hepático.

- Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población (ver Advertencias y precauciones especiales).

- Terapia combinada

Cuando JARDIANCE® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia. (ver secciones Interacciones y Reacciones adversas)

- Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde.

No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

- Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de JARDIANCE® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Nuevas Precauciones y advertencias:

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

- Cetoacidosis diabética

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital. Perineal y perianal)

Infecciones complicadas de las vías urinarias

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas). Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

- Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de JARDIANCE® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en pacientes con deterioro renal

- Diabetes mellitus tipo 2

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con eGFR <45 ml/min/1,73 m².

- Falla cardíaca

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con eGFR <20 ml/min/1,73 m².

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

- Monitoreo de la función renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

- Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

- Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Reacciones adversas).

La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con JARDIANCE® en esta población.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Uso en poblaciones específicas

- Embarazo, lactancia y fertilidad

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

Los datos sobre el uso de JARDIANCE® en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

No existen datos sobre la excreción de la empagliflozina en la leche materna en los seres humanos. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de la empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes en los seres humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE®.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos de JARDIANCE® en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios preclínicos realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad.

- Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Nuevas reacciones adversas:

- Diabetes mellitus tipo 2

Un total de 15582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10004 fueron tratados con empagliflozina, sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPARγ, con inhibidores de la DPP-4 o con insulina.

Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME® realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3 % de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5 % eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2345), Jardiance 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. En los estudios detallados anteriormente, la frecuencia de eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE® 10 mg y JARDIANCE® 25 mg.

Los estudios con diseño doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3534 pacientes, de los cuales 1183 recibieron placebo, 1185 fueron tratados con JARDIANCE® 10 mg y 1166 fueron tratados con JARDIANCE® 25 mg.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la hipoglucemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

- Falla cardíaca

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El estudio EMPEROR-reduced incluyó 3730 pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida que fueron tratados con empagliflozina 10 mg o placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa medicamentosa más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 10,6 %; placebo: 9,9 %). Se observó hipoglucemia grave únicamente en pacientes con diabetes mellitus.

En general, el perfil de seguridad global de JARDIANCE® fue consistente para todas las indicaciones estudiadas. No se identificaron nuevas reacciones adversas en el estudio de falla cardíaca EMPEROR-reduced.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego, comparativos con placebo y reacciones adversas derivadas de la experiencia poscomercialización, según la clasificación por sistema y órgano (system organ class, SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA

	<u>Empagliflozina</u>
<u>Clasificación por Sistema y Órgano (SOC)</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a Infección de las vías urinarias ^a (incluidas pielonefritis y urosepsis) ^b Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,d}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a Cetoacidosis ^{b,d}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria) ^b Angioedema ^b
Trastornos vasculares	Depleción del volumen ^a
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^a Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sed
Exploraciones complementarias	Disminución de tasa de filtración glomerular ^a Aumento de la creatinina en sangre ^a Incremento de hematocrito ^c Incremento de lípidos en suero ^c
^a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional en pacientes con diabetes mellitus ^b derivados de la experiencia poscomercialización ^c ver sección de ensayos clínicos para obtener información adicional ^d observados en pacientes con diabetes mellitus	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

- Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE® y para placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con el placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (ver la sección Posología y administración; ver Tabla a continuación).

- Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1 %) y similar para JARDIANCE® y para el placebo como monoterapia, como tratamiento complementario de un régimen de metformina +/- sulfonilurea, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea.

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33, 1245.49, 1275.9(lina+met) y 1245.25 – TS1)

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
N	229	224	223
Confirmados en total (%)	0,4 %	0,4 %	0,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina (1245.23(met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Confirmados en total (%)	0,5 %	1,8 %	1,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23(met + SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Confirmados en total (%)	8,4 %	16,1 %	11,5 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Confirmados en total (%)	1,8 %	1,2 %	2,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas ² / 78 semanas)			
N	170	169	155
Confirmados en total (%)	20,6 % / 35,3 %	19,5 % / 36,1 %	28,4 % / 36,1 %
Graves (%)	0 % / 0 %	0 % / 0 %	1,3 % / 1,3 %
En combinación con MDI insulina +/-metformina (1245.49) (18 semanas ² / 52 semanas)			
N	188	186	189
Confirmados en total (%)	37,2 % / 58,0 %	39,8 % / 51,1 %	41,3 % / 57,7 %
Graves (%)	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 0,5 %
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas) ³			
N	n = 110	n = 112	n = 110
Confirmados en total (%)	0,9 %	0,0 %	2,7 %
Graves (%)	0 %	0 %	0,9 %
EMPA-REG OUTCOME® (1245.25)			
N	2333	2345	2342
Confirmados en total (%)	27,9 %	28 %	27,6 %
Graves (%)	1,5 %	1,4 %	1,3 %

Confirmado: glucosa en sangre ≤70 ml/dl o requirió asistencia.
Grave: requirió asistencia.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1 Pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

2 La dosis de la insulina como medicación de base debía mantenerse estable durante las primeras 18 semanas.

3 Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina. (ver también la sección Estudios Clínicos).

Datos fuente: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.20 [c01950507-04, Tabla 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1275.9 [c02820144-02 Tabla 15.3.1.3: 6], 1245.25 [c02695839-01, Tabla 15.3.1.4:4]

- Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE® 25 mg y placebo (7,0 % y 7,2 %), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (8,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE® en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

- Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE® 10 mg (4,0 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,9 %) que con placebo (1,0 %), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino; y esta diferencia de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

- Aumento de la micción

Tal como era de esperarse por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (3,5 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,3 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4 %).

El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE® (<1 %).

- Depleción del volumen

La frecuencia general de la depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE® 10 mg 0,6 %, JARDIANCE® 25 mg 0,4 % y placebo 0,3 %). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar el estado de hidratación en los pacientes de 75 años de edad en adelante.

En los pacientes de ≥ 75 años de edad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, $n = 13402$), la frecuencia de eventos de depleción del volumen fue similar para JARDIANCE® 10 mg (2,3 %) en comparación con el placebo (2,1 %), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE® 25 mg (4,3 %).

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,34 ml/min/1,73m², empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73m²). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco (ver sección Estudios Clínicos, figura 6, para el cuadro de eGFR en el estudio de EMPAREG OUTCOME®).

Sobredosis

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina fueron bien toleradas.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de soporte que sea pertinente en función del estado clínico del paciente. La eliminación de la empagliflozina del organismo mediante hemodiálisis no ha sido estudiada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado para la indicación *“empagliflozina en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40% y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético”*, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora observa que el estudio fase III **EMPEROR – REDUCED**, muestra que el desenlace primario es una variable compuesta de muerte cardiovascular y primera hospitalización por falla cardíaca, cuyo resultado evidencia favorabilidad en la reducción del riesgo del 25% de los eventos con la empagliflozina en comparación con placebo. Sin embargo, no encuentra diferencias significativas al comparar el evento independiente de muerte cardiovascular; en consecuencia, se requiere al interesado explicar cual es el verdadero impacto en la empagliflozina frente a la indicación solicitada, considerando que otros medicamentos han demostrado mediante estudios clínicos la reducción, tanto de las muertes cardiovasculares como de la hospitalización por falla cardíaca en análisis desagregados.

3.4.1.6. XTANDI 40 mg

Expediente : 20067345
Radicado : 20191215280 / 20191238174 / 20201199075 / 20211107010
Fecha : 01/06/2021
Interesado : Astellas Farma Colombia S.A.S.

Composición:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada capsula blanda contiene 40 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones: (Del Registro)

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

Enzalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nm-CPRC) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT $\leq$ 10 meses.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Xtandi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de composición y en mujeres que están o puedan quedar embarazadas.

Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021018550 del 19 de mayo de 2021, en el sentido de que se revoque parcialmente la Resolución No. 2021018550, y en su lugar se apruebe la nueva indicación de XTANDI® para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (mHSPC) en combinación con terapia de deprivación androgénica (ADT) tal y como se solicitó el 31 octubre de 2019 en el Radicado No. 20191215280. Asimismo, el interesado solicita la aprobación del inserto y la información para prescribir identificados así: Inserto versión 252167-XTA-COL y la Información para prescribir versión 252167-XTA-COL

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora y teniendo en cuenta la solicitud presentada por el interesado recomienda acoger la nueva indicación propuesta *“tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) en combinación con terapia de deprivación androgénica”*.

Adicionalmente, la Sala resalta la importancia de no utilizar enzalutamida concomitante con docetaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) en combinación con terapia de deprivación androgénica, por cuanto no aporta beneficios adicionales en sobrevida global y puede incrementar innecesariamente efectos adversos al tratamiento. Esta información debe ser incluida en el apartado de advertencias para enzalutamida.

La Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

**3.4.1.7. LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 5 mg
LAMICTAL® TABLETAS DISPERSABLES 25 mg
LAMICTAL 50 mg TABLETAS DISPERSABLES
LAMICTAL TABLETAS DISPERSABLES 100 mg
LAMICTAL® TABLETAS DISPERSABLES 200 mg**

Expediente : 215612 / 215610 / 19935908 / 215608 / 230133

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20211106768 / 20211106776 / 20211106782 / 20211106787 / 20211106791
Fecha : 01/06/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta dispersable contiene 5 mg de Lamotrigina
Cada tableta dispersable contiene 25 mg de Lamotrigina
Cada tableta dispersable contiene 50 mg de Lamotrigina
Cada tableta dispersable contiene 100 mg de Lamotrigina
Cada tableta dispersable contiene 200 mg de Lamotrigina

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Indicaciones: (Del Registro)

Epilepsia:

Adultos (mayores de 12 años de edad) lamictal está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut.

Niños (2 a 12 años de edad)

Lamictal está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el síndrome lennox-gastaut. Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (fae) concomitantes y que los Pacientes prosigan con la monoterapia con lamictal. Trastorno bipolar

Adultos (18 años de edad y mayores)

Lamictal está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Lamictal tabletas dispersables/masticables está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la lamotrigina o a cualquier otro ingrediente de la preparación.

Nuevas advertencias y precauciones:

Exantema

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con lamictal. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de lamictal. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de stevens johnson (ssj) y necrólisis epidérmica tóxica (net).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de lamictal la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como ssj (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de lamictal y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con lamictal
- uso concomitante de valproato.

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con lamictal, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el lamictal de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el lamictal en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con lamictal a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de un síndrome de hipersensibilidad asociado con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas y del hígado y meningitis aséptica. El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (cid) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar lamictal de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina. El estudio de líquido cefalorraquídeo (lcr) analizado de estos pacientes se caracterizó por pleocitosis leve/moderada, niveles normales de glucosa y un aumento de proteínas leve/moderado. El recuento leucocitario mostró predominio de neutrófilos en la mayoría de los casos, aunque se reportó predominio de linfocitos en 1/3 de los casos evaluados. Algunos pacientes también presentaron signos y síntomas de compromiso de otros órganos (hígado y riñón), lo que sugiere que la meningitis aséptica observada podía formar parte de una reacción de hipersensibilidad.

Linfocitosis hemofagocítica (hlh)

Hlh se presentó en pacientes que tomaban lamictal.

Hlh es un síndrome de activación inmunitaria patológica, el cual puede ser potencialmente mortal, caracterizado por signos y síntomas clínicos como fiebre, exantema, síntomas

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neurológicos, hepatosplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, concentraciones séricas elevadas de ferritina, hipertrigliceridemia y anormalidades de la función hepática y la coagulación. Por lo general, los síntomas se presentan dentro de un plazo de 4 semanas después del inicio del tratamiento.

Evalúe de inmediato a los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas y considere un diagnóstico de hlh. Debe discontinuarse lamictal, a menos que se pueda establecer una etiología alternativa.

La linfohistiocitosis hemofagocítica (hlh), causa una respuesta descontrolada del sistema inmunitario. Tiene síntomas como fiebre persistente, puede causar graves problemas en las células sanguíneas y en órganos como el hígado, los riñones y los pulmones.

Los profesionales de la salud deben saber que es importante reconocer y tratar de inmediato la hlh para mejorar los desenlaces clínicos y reducir la mortalidad.

Frecuentemente el diagnóstico es difícil, ya que los signos y los síntomas precoces, como fiebre y sarpullido, no son específicos. La hlh también puede confundirse con otras reacciones adversas inmunológicas graves, como la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome dress). Si los pacientes en tratamiento con lamotrigina presentan fiebre o sarpullido, se debe suspender la lamotrigina si se sospecha la presencia de hlh u otra reacción adversa inmunológica grave y no se puede establecer otra causa de los signos y los síntomas. Hay que informar a los pacientes que deben consultar con su médico de inmediato si presentan síntomas de hlh durante el tratamiento con lamotrigina. Se puede determinar un diagnóstico de hlh si un paciente tiene al menos cinco de los siguientes signos o síntomas:

Fiebre

Hepatomegalia (dolor, sensibilidad o inflamación inusual en la parte superior derecha del abdomen)

Inflamación de los nódulos linfáticos

Erupción cutánea

Piel u ojos amarillos

Sangrado inusual

Problemas del sistema nervioso (convulsiones, dificultad para caminar y trastornos visuales) esplenomegalia;

Citopenia que afecta a una cantidad igual o superior a 2 o 3 linajes de sangre periférica (hemoglobina < 90 g/l (en bebés < 4 semanas: hemoglobina < 100 g/l; plaquetas < 100 X 10⁹/l; neutrófilos < 1,0 x 10⁹/l)

Hipertrigliceridemia (265 mg/dl); y/o triglicéridos en ayunas ≥ 3,0 mmol/l

Hipofibrinogenemia (fibrinógeno ≤ 1,5 g/l)

Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos

Poca actividad de los linfocitos citolíticos naturales o ausencia de ella

Ferritina ≥ 500 µg/l; cd25 soluble (es decir, receptor soluble de la il-2) ≥ 2.400 U/ml.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo lamictal.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con aeds en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de aeds (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar

Los pacientes recibiendo lamictal para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como son aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño auto infringido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de lamictal:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150 microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina. Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis más altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación vea "recomendaciones posológicas generales para lamictal en poblaciones de pacientes especiales, posología y administración".

Acta No. 15 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con lamictal y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (trh), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de lamictal sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en fsh y lh séricos. Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con lamictal. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (oct 2)

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del oct 2. Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de lamictal con sustratos del oct 2 con un índice terapéutico estrecho, p. Ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolato reductasa

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, lamictal no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina

Lamictal tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

Ecg de patrón brugada

Se observó una asociación de frecuencia muy rara con el ecg de patrón brugada, aunque no se ha establecido una relación causal. Por lo tanto, se debe prestar especial atención antes de usar lamictal en pacientes con síndrome de brugada.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existe riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y falla orgánica:

Se han reportado casos de reacciones medicamentosas sistémicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress por sus siglas en inglés), que incluyen fiebre, rash cutáneo y/o linfadenopatías y compromiso orgánico como hepatitis, nefritis, miocarditis o miositis, llegando a semejar una infección viral. Algunos casos con desenlace fatal.

Antes de iniciar el tratamiento con lamictal, debe advertirse al paciente que una erupción o síntomas de hipersensibilidad puede ser indicio de un evento serio y debe ser reportado inmediatamente a su médico tratante.

Discrasias sanguíneas:

Se han reportado casos que incluyen neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia y raramente anemia aplásica y aplasia pura de células rojas.

Epilepsia

Al igual que con otros faes, el retiro abrupto de lamictal puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de lamictal se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las convulsiones severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de lamictal.

Trastorno bipolar

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión GDS50/IPI27 de 13 de abril de 2021
- Información para Prescribir versión GDS50/IPI27 de 13 de abril de 2021

Nuevas indicaciones:

Epilepsia

- Adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad)

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



LAMICTAL está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

- Niños (2 a 12 años de edad)

LAMICTAL está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con LAMICTAL.

Si no se dispone de LAMICTAL 2 mg tabletas dispersables/masticables y la dosis calculada en niños es inferior a 2.5 mg al día, no se puede utilizar LAMICTAL. NO intente administrar cantidades parciales de las tabletas masticables/dispersables.

Trastorno Bipolar

- Adultos (18 años de edad y mayores)

LAMICTAL está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Nueva dosificación:

Las tabletas dispersables/masticables de LAMICTAL pueden ser masticadas, dispersadas en un volumen pequeño de agua (al menos lo suficiente para cubrir toda la tableta) o tragadas enteras con un poco de agua.

No intente administrar cantidades parciales de las tabletas masticables/dispersables.

De no poder dividir la dosis de LAMICTAL calculada, por ejemplo para uso en niños (epilepsia solamente) o pacientes con daño hepático, en múltiples tabletas de menor potencia, la dosis a administrar debe ser igual a la concentración menor más próxima de tabletas enteras.

- Reinicio de la terapia

Quienes prescriben deben evaluar la necesidad de titular hasta la dosis de mantenimiento al reiniciar LAMICTAL en pacientes que han discontinuado LAMICTAL por cualquier razón, ya que el riesgo de exantema serio se asocia con dosis iniciales altas y exceder la titulación de dosis de LAMICTAL recomendado (vea Advertencias y Precauciones). Cuanto mayor sea el intervalo desde la dosis anterior, mayor consideración se debe dar a la titulación hasta la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo desde la discontinuación de LAMICTAL exceda cinco semividas (vea Farmacocinética), generalmente LAMICTAL deberá titularse hasta la dosis de mantenimiento de acuerdo con el programa adecuado.

Se recomienda no reiniciar LAMICTAL en pacientes que lo han discontinuado por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con LAMICTAL a menos que el beneficio potencial claramente supere los riesgos.

Epilepsia

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Cuando se retiran los fármacos antiepilépticos concomitantes para lograr la monoterapia con LAMICTAL o se agregan otros FAEs a los regímenes de tratamiento que contienen lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto que esto pueda tener sobre la farmacocinética de lamotrigina (vea Interacciones).

Posología en monoterapia para la epilepsia

- Adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad) (véase Tabla 1)

La dosis inicial de LAMICTAL en monoterapia es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguida por 50 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis de mantenimiento usual para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Algunos pacientes han requerido 500 mg/día de LAMICTAL para lograr la respuesta deseada.

Posología en terapia agregada para la epilepsia

- Adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad) (véase Tabla 1)

En pacientes que toman valproato con/sin otro FAE, la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg en días alternos durante dos semanas, seguida de 25 mg una vez al día por dos semanas.

Posteriormente, la dosis debe aumentarse por un máximo de 25 a 50 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas.

En aquellos pacientes que toman FAE concomitantes u otros medicamentos (vea Interacciones) que induzcan la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de LAMICTAL es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguida de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas.

Posteriormente, la dosis debe aumentar en un máximo de 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 200 a 400 mg/día administrados en dos dosis divididas.

Algunos pacientes han requerido 700 mg/día de LAMICTAL para alcanzar la respuesta deseada.

En aquellos pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones), la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos por 50 mg una vez al día por dos semanas. En adelante, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr una respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas.

Tabla 1: Régimen de tratamiento recomendado en EPILEPSIA para adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad

Régimen de tratamiento		Semanas 1 – 2	Semanas 3 – 4	Dosis de Mantenimiento
Monoterapia		25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		12.5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 25 – 50 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis divididas)	200 – 400 mg (dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 100 mg en lapsos de una a dos semanas
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con LAMICTAL (vea Interacciones), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL con valproato concurrente.				

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis (vea Advertencias y Precauciones).

- Niños (2 a 12 años de edad) (vea Tabla 2)

En pacientes que toman valproato con/sin otros FAEs, la dosis inicial de LAMICTAL es 0.15 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día por dos semanas, seguidos de 0.3 mg/kg/día una vez al día por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 5 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

En aquellos pacientes que toman FAEs concomitantes u otros medicamentos (vea Interacciones) que inducen la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de LAMICTAL es 0.6 mg/kg de peso corporal/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 1.2 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 5 a 15 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 400 mg/día.

En pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones), la dosis inicial de LAMICTAL es 0.3 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 0.6 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 10 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

Para asegurar que se mantenga la dosis terapéutica se debe vigilar el peso del niño y revisar la dosis a medida que ocurran cambios en el peso.

Tabla 2: Régimen de tratamiento recomendado en EPILEPSIA para niños en edades de 2-12 años (dosis diaria total en mg/kg de peso corporal/día). **

Régimen de tratamiento		Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		0.15 mg/kg* (una vez al día)	0.3 mg/kg (una vez al día)	Incrementos de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 5 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).	0.6 mg/kg (dos dosis divididas)	1.2 mg/kg (dos dosis divididas)	Incrementos de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 5 – 15 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 400 mg/día.
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	0.3 mg/kg (una o dos dosis divididas)	0.6 mg/kg (una o dos dosis divididas)	Incrementos de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (vea Interacciones), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina con valproato concurrente.				
Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato está entre 2.5 y 5 mg, entonces se pueden tomar 5 mg en días alternos durante las dos primeras semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es inferior a 2.5 mg, no se debe utilizar LAMICTAL. NO intente administrar cantidades parciales de las tabletas dispersables/masticables.				

****Si no se puede alcanzar la dosis calculada de LAMICTAL usando tabletas enteras, la dosis debe redondearse a la tableta entera más cercana.**

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis (vea Advertencias y Precauciones).

Es posible que los pacientes en edades de dos a seis años requieran una dosis de mantenimiento en el extremo superior del rango recomendado.

Monoterapia y terapia de adición para epilepsia

- Niños menores de 2 años de edad

Aún no se estudia el uso de la lamotrigina como monoterapia en niños menores de 2 años de edad, ni como terapia de adición en niños menores de 1 mes de edad. Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de la lamotrigina administrada como terapia de adición en el tratamiento de convulsiones parciales en niños de 1 mes a 2 años de edad (vea Estudios Clínicos). Por lo tanto, no se recomienda el uso de LAMICTAL en niños menores de 2 años de edad.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastorno bipolar

- Adultos (18 años de edad y mayores)

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis (vea Advertencias y Precauciones).

LAMICTAL está recomendado para uso en pacientes bipolares a riesgo de un episodio depresivo futuro.

Se debe seguir el siguiente régimen de transición para prevenir la recurrencia de episodios depresivos. El régimen de transición involucra la titulación de la dosis de LAMICTAL hasta una dosis de estabilización del mantenimiento en el transcurso de seis semanas (vea Tabla 3) después de las cuales se pueden retirar otros psicotrópicos y/o fármacos antiepilépticos, de estar indicados clínicamente (vea Tabla 4).

Se debe tomar en cuenta la terapia adjunta para la prevención de episodios maniacos, ya que no se ha establecido concluyentemente la eficacia de LAMICTAL en la manía.

Tabla 3: Titulación de dosis recomendada de la dosis diaria total de estabilización del mantenimiento para adultos (18 años de edad y mayores) tratados por TRASTORNO BIPOLAR

Régimen de tratamiento	Semanas 1-2	Semanas 3-4	Semana 5	Dosis de estabilización deseada (Semana 6)**
a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato	12.5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	100 mg (una vez al día o dos dosis divididas) (dosis diaria máxima de 200 mg)
b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis divididas)	200 mg (dos dosis divididas)	300 mg en la semana 6, aumentando a 400 mg/día en la semana 7 de ser necesario (dos dosis divididas)
c) Monoterapia con LAMICTAL O Terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	100 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	200 mg (Rango 100-400mg) (una vez al día o dos dosis divididas)
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe usar la titulación de la dosis recomendada para LAMICTAL con valproato concurrente.				

****La dosis de estabilización deseada cambiará dependiendo de la respuesta clínica.**

a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato En pacientes que toman fármacos inhibidores de la glucuronidación concomitantes como valproato, la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg cada día alterno por dos semanas, seguidos de 25 mg una vez al día por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 100 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas. Sin embargo, se puede aumentar la dosis hasta una dosis diaria máxima de 200 mg, dependiendo de la respuesta clínica.

b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato. Este régimen posológico se debe usar con

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona y otros fármacos reconocidos por inducir la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones). En los pacientes que actualmente toman fármacos que inducen la glucuronidación de lamotrigina y NO toman valproato, la dosis inicial de LAMICTAL es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 200 mg/día administrados como dos dosis divididas en la semana 5. En la semana 6, se puede aumentar la dosis a 300 mg/día sin embargo, la dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 400 mg/día administrados en dos dosis divididas que se pueden administrar a partir de la semana 7.

c) Monoterapia con LAMICTAL O terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).

La dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 100 mg/día en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Sin embargo, en las pruebas clínicas se usó un rango de 100 a 400 mg.

Una vez lograda la dosis diaria deseada para la estabilización del mantenimiento, se pueden retirar otros medicamentos psicotrópicos como se indica en el programa posológico mostrado a continuación (vea la Tabla 4).

Tabla 4: Dosis diaria total para estabilización del mantenimiento en adultos (18 años de edad y mayores) con TRASTORNO BIPOLAR luego del retiro de psicotrópicos o fármacos antiepilépticos concomitantes

Régimen de tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante*
(a) Luego del retiro de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato	El doble de la dosis de estabilización, sin exceder 100 mg/semana Por ejemplo la dosis de estabilización deseada de 100 mg/día se aumentará la semana 1 a 200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas)	
(b) Luego del retiro de inductores de la glucuronidación de lamotrigina dependiendo de la dosis original. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
(c) Luego del retiro de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	Mantener la dosis deseada alcanzada con el escalamiento de dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas) (Rango 100-400 mg)		
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL es inicialmente mantener la actual dosis y ajustar el tratamiento con LAMICTAL basándose en la respuesta clínica.			

* Según sea necesario, la dosis se puede aumentar hasta 400 mg/día

- (a) Luego del retiro de terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., valproato Una vez terminado el valproato, se debe aumentar la dosis de LAMICTAL al doble de la dosis original de estabilización deseada y mantenerla así.
- (b) Luego del retiro de terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina, dependiendo de la dosis original de mantenimiento. Este régimen se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona u otros fármacos conocidos por inducir la glucuronidación de LAMICTAL (vea Interacciones). A medida que se retiran los inductores de la glucuronidación se debe reducir gradualmente la dosis de LAMICTAL en el transcurso de tres semanas.
- (c) Luego del retiro de la terapia adjunta con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (Ver Interacciones). Durante todo el retiro de otros medicamentos se debe mantener la dosis deseada lograda con el programa de escalamiento de dosis.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Ajuste de la dosis diaria de LAMICTAL en pacientes con TRASTORNO BIPOLAR luego de agregar otros medicamentos

No existe experiencia clínica en el ajuste de la dosis diaria de LAMICTAL luego de agregar otros medicamentos. Sin embargo, con base en los estudios sobre interacciones farmacológicas, se pueden hacer las siguientes recomendaciones (vea la Tabla 5, a continuación):

Tabla 5: Ajuste de la dosificación diaria de LAMICTAL en adultos (18 años de edad y mayores) con TRASTORNO BIPOLAR luego de agregar otros medicamentos

Régimen de tratamiento	Dosis actual de LAMICTAL para estabilización (mg/día)	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
(a) Adición de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato, dependiendo de la dosis original de LAMICTAL	200 mg	100 mg	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
	300 mg	150 mg	Mantener esta dosis (150 mg/día)	
	400 mg	200 mg	Mantener esta dosis (200 mg/día)	
(b) Adición de inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman valproato y dependiendo de la dosis original de LAMICTAL. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
(c) Adición de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	Mantener la dosis deseada lograda con la titulación de dosis (200 mg/día) (rango 100-400 mg)			
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconocen las interacciones farmacocinéticas con lamotrigina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL con valproato concurrente.				

Discontinuación de LAMICTAL en pacientes adultos con trastorno bipolar



En los ensayos clínicos, no hubo aumento en la incidencia, severidad o tipo de experiencias adversas luego de la interrupción abrupta de LAMICTAL comparado con el placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden terminar el LAMICTAL sin reducción paulatina de la dosis.

- Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El uso de LAMICTAL no se indica en el trastorno bipolar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (vea Advertencias y Precauciones). No se ha establecido la seguridad y eficacia de LAMICTAL para el trastorno bipolar en este grupo de edad. Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Recomendaciones posológicas generales para lamictal en poblaciones de pacientes especiales

- Mujeres que toman anticonceptivos hormonales

(a) Inicio de LAMICTAL en pacientes que ya toman anticonceptivos hormonales:

Aunque se ha demostrado que el anticonceptivo oral aumenta la eliminación de lamotrigina (vea Advertencias y Precauciones e Interacciones), no serán necesarios ajustes a las guías de titulación de dosis recomendadas para LAMICTAL solamente con base en el uso de anticonceptivos hormonales. El escalamiento de la dosis deberá seguir las guías recomendadas con base en si se agrega lamotrigina a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina) , o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si se agrega LAMICTAL en ausencia de valproato, o algún inductor de la glucuronidación de la lamotrigina (vea Tabla 1 para pacientes con epilepsia y Tabla 3 para pacientes con trastorno bipolar).

(b) Inicio de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de LAMICTAL y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario aumentar la dosis de mantenimiento de LAMICTAL hasta el doble (vea Advertencias y Precauciones e Interacciones). Se recomienda que, a partir del momento en que se inicie el uso de anticonceptivos hormonales, se incremente la dosis de lamotrigina en 50 a 100 mg/día cada semana, de acuerdo con la respuesta clínica de cada individuo. Los incrementos en la dosis no deberán exceder este índice, a menos que la respuesta clínica respalde incrementos mayores.

(c) Interrupción de los anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de LAMICTAL y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario disminuir la dosis de mantenimiento de LAMICTAL hasta en un 50% (vea Advertencias y Precauciones e Interacciones). Se recomienda disminuir gradualmente la dosis diaria de lamotrigina en 50 a 100 mg cada semana (a un índice que no exceda el 25% de la dosis total diaria por semana) a lo largo de un periodo de 3 semanas, a menos que la respuesta clínica indique otra cosa.

- Uso con atazanavir/ritonavir

Aunque se ha demostrado que el atazanavir/ritonavir reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina (véase Interacciones), no debería ser necesario realizar ajustes a las directrices recomendadas titulación de la dosis de LAMICTAL basándose solamente en el uso de atazanvir/ritonavir. La titulación de la dosis debe seguir las directrices recomendadas con base en el hecho de si LAMICTAL es adicionado a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), o a un inductor de la glucuronidación de

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lamotrigina, o si LAMICTAL es adicionado en ausencia de valproato o de un inductor de la glucuronidación de lamotrigina.

En pacientes que ya estén tomando dosis de mantenimiento de LAMICTAL y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, es posible que se requiera incrementar la dosis de LAMICTAL si se adiciona atazanavir/ritonavir, o reducirse si se suspende la administración de atazanavir/ritonavir.

- Ancianos (mayores de 65 años de edad)

No se requiere ajuste posológico del programa recomendado. La farmacocinética de LAMICTAL en este grupo de edad no difiere significativamente de la población adulta no anciana.

- Daño hepático

Generalmente se deberán reducir las dosis iniciales, de titulación y de mantenimiento en aproximadamente 50% en pacientes con daño hepático moderado (Child-Pugh grado B) y 75% en el severo (Child-Pugh grado C). Se deberá ajustar las dosis de titulación y de mantenimiento de acuerdo con la respuesta clínica (vea Farmacocinética).

- Insuficiencia renal

Se debe tener cuidado cuando se administra LAMICTAL a pacientes con falla renal. Para pacientes con falla renal en etapa terminal, las dosis iniciales de LAMICTAL se deben basar en el régimen con FAE del paciente; la reducción de las dosis de mantenimiento puede ser efectiva para pacientes con daño significativo de la función renal (vea Advertencias y Precauciones). Para información más detallada sobre la farmacocinética (vea Farmacocinética).

Nuevas precauciones y advertencias:

Exantema

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con LAMICTAL. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de LAMICTAL. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (vea Reacciones Adversas).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de LAMICTAL la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños es de 1 en 300 a 1 en 100.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de LAMICTAL y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con LAMICTAL (vea Posología y Administración)
- uso concomitante de valproato, (vea Posología y Administración).

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con LAMICTAL, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el LAMICTAL de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el LAMICTAL en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con LAMICTAL a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de una reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS); también conocido como síndrome de hipersensibilidad. Esta condición está asociada con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas, del hígado y renales y meningitis aséptica (vea Reacciones Adversas). El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar LAMICTAL de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina. El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) analizado de estos pacientes se caracterizó por pleocitosis leve/moderada, niveles normales de glucosa y un aumento de proteínas leve/moderado. El recuento leucocitario mostró predominio de neutrófilos en la mayoría de los casos, aunque se reportó predominio de linfocitos en 1/3 de los casos evaluados. Algunos pacientes también presentaron signos y síntomas de compromiso de otros órganos (hígado y riñón), lo que sugiere que la meningitis aséptica observada podía formar parte de una reacción de hipersensibilidad.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)

HLH se presentó en pacientes que tomaban LAMICTAL (ver Reacciones Adversas). HLH es un síndrome de activación inmunitaria patológica, el cual puede ser potencialmente mortal, caracterizado por signos y síntomas clínicos como fiebre, exantema, síntomas neurológicos, hepatosplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, concentraciones séricas

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elevadas de ferritina, hipertrigliceridemia y anormalidades de la función hepática y la coagulación. Por lo general, los síntomas se presentan dentro de un plazo de 4 semanas después del inicio del tratamiento.

Evalúe de inmediato a los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas y considere un diagnóstico de HLH. Debe discontinuarse LAMICTAL, a menos que se pueda establecer una etiología alternativa.

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), causa una respuesta descontrolada del sistema inmunitario. Tiene síntomas como fiebre persistente, puede causar graves problemas en las células sanguíneas y en órganos como el hígado, los riñones y los pulmones.

Los profesionales de la salud deben saber que es importante reconocer y tratar de inmediato la HLH para mejorar los desenlaces clínicos y reducir la mortalidad. Frecuentemente el diagnóstico es difícil, ya que los signos y los síntomas precoces, como fiebre y sarpullido, no son específicos. La HLH también puede confundirse con otras reacciones adversas inmunológicas graves, como la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS). Si los pacientes en tratamiento con lamotrigina presentan fiebre o sarpullido, se debe suspender la lamotrigina si se sospecha la presencia de HLH u otra reacción adversa inmunológica grave y no se puede establecer otra causa de los signos y los síntomas. Hay que informar a los pacientes que deben consultar con su médico de inmediato si presentan síntomas de HLH durante el tratamiento con lamotrigina. Se puede determinar un diagnóstico de HLH si un paciente tiene al menos cinco de los siguientes signos o síntomas:

Fiebre

Hepatomegalia (dolor, sensibilidad o inflamación inusual en la parte superior derecha del abdomen)

Inflamación de los nódulos linfáticos

Erupción cutánea

Piel u ojos amarillos

Sangrado inusual

Problemas del sistema nervioso (convulsiones, dificultad para caminar y trastornos visuales) Esplenomegalia;

Citopenia que afecta a una cantidad igual o superior a 2 o 3 linajes de sangre periférica (hemoglobina < 90 g/L (en bebés < 4 semanas: hemoglobina < 100 g/L; plaquetas < 100 x 10⁹/L; neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L)

Hipertrigliceridemia (265 mg/dl); y/o Triglicéridos en ayunas ≥ 3,0 mmol/L

Hipofibrinogenemia (fibrinógeno ≤ 1,5 g/L)

Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos

Poca actividad de los linfocitos citolíticos naturales o ausencia de ella

Ferritina ≥ 500 µg/L; CD25 soluble (es decir, receptor soluble de la IL-2) ≥ 2.400 U/mL.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo LAMICTAL.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con FAEs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de FAEs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar

Los pacientes recibiendo LAMICTAL para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño auto infringido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de LAMICTAL:

Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150 microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina (vea Interacciones). Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis más altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación vea "Recomendaciones posológicas generales para LAMICTAL en poblaciones de pacientes especiales, Posología y Administración".

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con LAMICTAL y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de LAMICTAL sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos (vea Interacciones). Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con LAMICTAL. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2)
La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2 (vea Interacciones). Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de LAMICTAL con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolato reductasa

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, LAMICTAL no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal

En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónico, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina

LAMICTAL tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

ECG de patrón Brugada

Se observó una asociación de frecuencia muy rara con el ECG de patrón Brugada, aunque no se ha establecido una relación causal. Por lo tanto, se debe prestar especial atención antes de usar LAMICTAL en pacientes con síndrome de Brugada (ver Farmacodinamia).

Anomalías del ritmo y de la conducción cardíaca.

Estudios in vitro mostraron que LAMICTAL exhibe actividad antiarrítmica de Clase IB a concentraciones terapéuticamente relevantes. Con base en estos hallazgos in vitro, LAMICTAL podría potencialmente hacer más lenta la conducción ventricular (QRS

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ensanchado) e inducir proarritmia en pacientes con cardiopatía estructural o funcional clínicamente importante. Por lo tanto, cualquier beneficio esperado u observado de LAMICTAL para esos pacientes debe evaluarse cuidadosamente contra los riesgos potenciales de eventos cardíacos graves o fatales. El uso concomitante de otros bloqueadores de los canales de sodio puede aumentar aún más el riesgo de proarritmia (ver Farmacodinamia).

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea

Existe riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente. Reacciones de hipersensibilidad sistémica y falla orgánica:

Se han reportado casos de reacciones medicamentosas sistémicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), que incluyen fiebre, rash cutáneo y/o linfadenopatías y compromiso orgánico como hepatitis, nefritis, miocarditis o miositis, llegando a semejar una infección viral. Algunos casos con desenlace fatal.

Antes de iniciar el tratamiento con LAMICTAL, debe advertirse al paciente que una erupción o síntomas de hipersensibilidad puede ser indicio de un evento serio y debe ser reportado inmediatamente a su médico tratante.

Discrasias sanguíneas:

Se han reportado casos que incluyen neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia y raramente anemia aplásica y aplasia pura de células rojas.

Epilepsia

Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de LAMICTAL puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de LAMICTAL se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las convulsiones severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de LAMICTAL.

Trastorno Bipolar

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas de epilepsia o bipolaridad identificadas en los estudios clínicos se han dividido en secciones específicas por indicación. En la sección de Post Comercialización se incluyen las reacciones adversas adicionales para ambas indicaciones identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización. Las tres secciones deben ser consultadas al considerar el perfil de seguridad general de LAMICTAL.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de los efectos indeseables:-
Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$),
raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10,000$).

Epilepsia

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante los estudios clínicos en epilepsia y deben considerarse conjuntamente con aquellos observados en las secciones de estudios clínicos en trastorno bipolar y de post-comercialización para un perfil de seguridad general de LAMICTAL.

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Muy frecuente: Exantema.

Raro: Síndrome de Stevens -Johnson.

Muy raro: Necrólisis epidérmica tóxica

En pruebas clínicas a doble ciego, agregadas, en adultos ocurrieron exantemas en hasta un 10% de los pacientes que tomaron LAMICTAL y en 5% de los pacientes que tomaron placebo. Los exantemas condujeron al retiro del tratamiento con LAMICTAL en 2% de los pacientes. El exantema, usualmente de apariencia maculopapular, generalmente aparece en el lapso de ocho semanas de haber iniciado el tratamiento y se resuelve al retirar el LAMICTAL (vea Advertencias y Precauciones).

Raras veces, se ha informado de exantemas serios que potencialmente hicieran peligrar la vida, incluyendo síndrome Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Aunque la mayoría se recuperó al retirar el fármaco, algunos pacientes experimentaron cicatrices irreversibles y han ocurrido casos raros de muerte asociada. (Vea Advertencias y Precauciones).

El riesgo global de exantema parece estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de LAMICTAL y exceder el escalamiento de dosis recomendado de terapia con LAMICTAL (vea Posología y Administración)

- uso concomitante de valproato (vea Posología y Administración).

También se ha informado de exantema como parte de una reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS); también conocido como síndrome de hipersensibilidad. Esta condición está asociada con un patrón variable de síntomas sistémicos (vea Advertencias y Precauciones y Trastornos del sistema inmunológico**).

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy raros: Anormalidades hematológicas incluyendo, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis), linfadenopatía.

Las anormalidades hematológicas y linfadenopatía pueden o no estar asociadas con DRESS/Síndrome de Hipersensibilidad (vea Advertencias y Precauciones y Trastornos del sistema inmunológico**).

- Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: DRESS/Síndrome de hipersensibilidad** incluyendo síntomas como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades sanguíneas, del hígado y renales.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



****También se ha informado de exantema como parte de este síndrome que muestra un amplio espectro de severidad clínica y puede en raras ocasiones conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aun cuando no sea evidente el exantema. Si tales signos y síntomas están presentes se debe evaluar al paciente de inmediato, y discontinuar el LAMICTAL de no establecerse una etiología alternativa.**

- Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Agresividad, irritabilidad.

Muy raros: Tics, alucinaciones, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Cefalea.

Frecuentes: Somnolencia, insomnio, mareos, temblor.

Poco frecuente: Ataxia.

Raro: Nistagmo

- Trastornos oculares

Poco frecuente: Diplopia, vista borrosa.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Náuseas, vómito, diarrea

- Trastornos hepatobiliares

Muy raros: Aumento en las pruebas de la función hepática, disfunción hepática, fallo hepático

La disfunción hepática usualmente ocurre en asociación con reacciones de hipersensibilidad, pero se ha informado de casos aislados sin signos evidentes de hipersensibilidad.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raros: Reacciones parecidas al lupus

-Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuente: Cansancio

Trastorno bipolar

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante los estudios clínicos en trastorno bipolar se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en las secciones de estudios clínicos en epilepsia y de post-comercialización para un perfil de seguridad global de LAMICTAL.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: Exantema. Raro: Síndrome Stevens Johnson

Cuando se consideran todos los estudios sobre trastorno bipolar (controlados y no controlados) conducidos con LAMICTAL, ocurrieron exantemas en 12% de los pacientes con LAMICTAL. Mientras que en pruebas clínicas controladas con pacientes con trastorno bipolar, ocurrieron exantemas en 8% de los pacientes que tomaron LAMICTAL y en 6% de los pacientes que tomaron placebo.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Cefalea

Frecuentes: Agitación, somnolencia, mareos.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: Artralgia

- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: Dolor, dolor de espalda

Post-comercialización:

Esta sección incluye reacciones adversas identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización para ambas indicaciones. Las siguientes reacciones adversas se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en las secciones de estudios clínicos en la epilepsia y de trastorno bipolar para un perfil de seguridad global de LAMICTAL.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raros: Linfocitosis hemofagocítica (vea Advertencias y Precauciones)

Trastornos del sistema inmunológico.

Muy raros: hipogammaglobulinemia

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: Alopecia

Trastornos psiquiátricos

Muy raros: Pesadillas.

- Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos.

Frecuentes: Nistagmo, temblor, insomnio.

Raros Meningitis aséptica (vea Advertencias y Precauciones).

Muy raros: Agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis.

Se ha reportado que LAMICTAL puede empeorar síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson pre-existente, y reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta condición subyacente.

- Trastornos oculares

Muy frecuentes: Diplopía, visión borrosa.

Raro: Conjuntivitis.

- Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náusea, vómito

Frecuentes: Diarrea

- Trastornos Urinarios y renales

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Muy raros: Nefritis tubulointersticial*
* puede ocurrir asociado con uveítis

Epilepsia solamente

- Trastornos del sistema nervioso

Muy raros: Aumento en la frecuencia de las convulsiones

Interacciones:

Se han identificado las Uridina 5'-difosfo (UDP)-glucuronil transferasas (UGTs) como las enzimas responsables del metabolismo de la lamotrigina. Por tanto, los medicamentos que inducen o inhiben la glucuronidación pueden afectar la depuración aparente de lamotrigina. Los inductores potentes o moderados de la enzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450, que también se sabe que inducen las UGT, pueden aumentar el metabolismo de lamotrigina. No hay evidencia de que la lamotrigina provoque una inducción o inhibición clínicamente significativa de las enzimas del citocromo P450. La lamotrigina puede inducir su propio metabolismo, pero el efecto es modesto y es poco probable que tenga consecuencias clínicas significativas.

Aquellos medicamentos que se ha demostrado que tienen un efecto clínicamente relevante sobre la concentración de lamotrigina se encuentran resumidos en la Tabla 6. En Dosificación y Administración, se proporciona una guía de dosificación específica para estos medicamentos. Además, esta tabla enumera aquellos medicamentos que han demostrado tener poco o ningún efecto sobre la concentración de lamotrigina. Por lo general, no se espera que la administración conjunta de dichos medicamentos tenga un impacto clínico. Sin embargo, se debe considerar a los pacientes cuya epilepsia es especialmente sensible a las fluctuaciones en las concentraciones de lamotrigina.

Tabla 6: Efectos de fármacos sobre la concentración de lamotrigina

Fármacos que incrementan la concentración de lamotrigina	Fármacos que disminuyen la concentración de lamotrigina	Fármacos que tienen poco efecto o no afectan en la concentración de lamotrigina
Valproato	Atazanavir/ritonavir Carbamazepina	Aripiprazol Bupropion

	Combinación de etinilestradiol/levonorgestrel	Felbamato
	Lopinavir/ritonavir	Gabapentina
	Fenobarbital	Lacosamida
	Fenitoína	Levetiracetam
	Primidona	Litio
	Rifampicina	Olanzapina
		Oxcarbazepina
		Paracetamol
		Perampanel
		Pregabalina
		Topiramato
		Zonisamida

* Para obtener orientación sobre la dosificación, vea Dosis y Administración — Recomendaciones Generales de Dosificación para LAMICTAL en Poblaciones Especiales de Pacientes, además de las mujeres que toman anticonceptivos hormonales, consulte Advertencias y precauciones - anticonceptivos hormonales.

- Interacciones que involucren a los FAEs (vea Posología y Administración)

El valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de la lamotrigina y aumenta casi al doble la vida media promedio de lamotrigina.

Ciertos FAEs (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona) que inducen las enzimas del citocromo P450 inducen también las UGT y, por consiguiente, aumentan el metabolismo de la lamotrigina.

Se han recibido informes sobre eventos del sistema nervioso central incluyendo mareos, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes que toman carbamazepina luego de la introducción de LAMICTAL. Estos eventos usualmente se resuelven cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Un efecto similar se observó durante un estudio de lamotrigina y oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero no se investigó la reducción de la dosis.

En un estudio con voluntarios adultos sanos que usaron dosis de 200 mg de lamotrigina y 1200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de la lamotrigina y la lamotrigina no alteró el metabolismo de la oxcarbazepina.

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de felbamato (1,200 mg dos veces al día) con LAMICTAL (100 mg dos veces al día durante 10 días) pareció no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Con base en un estudio retrospectivo de niveles en plasma, en pacientes que recibieron LAMICTAL con y sin gabapentina, la gabapentina parece no haber modificado la depuración aparente de lamotrigina.

Las interacciones medicamentosas potenciales entre levetiracetam y lamotrigina fueron evaluadas determinando las concentraciones en suero de ambos agentes durante los



estudios clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que la lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam y que el levetiracetam no influye en la farmacocinética de lamotrigina.

El estado de equilibrio de las concentraciones en plasma de lamotrigina no fueron afectadas por la administración concomitante de pregabalina (200 mg, 3 veces al día). No hay interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

El topiramato no produjo cambios en las concentraciones de lamotrigina en plasma. La administración de LAMICTAL resultó en un incremento del 15% en las concentraciones de topiramato.

En un estudio con pacientes con epilepsia, la administración concomitante de zonisamida (200 a 400 mg/día) con LAMICTAL (150 a 500 mg/día) por 35 días no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de lamotrigina.

La administración concomitante de lacosamida (200, 400 o 600 mg/día) no afectó las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial.

En un análisis agrupado de datos de tres estudios clínicos controlados con placebo que investigan perampanel como terapia adjunta en pacientes con convulsiones de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas primarias, la dosis de perampanel más alta evaluada (12 mg/día) incrementó la depuración de lamotrigina en menos del 10%.

Aunque cambios en las concentraciones en plasma de otros fármacos antiepilépticos han sido reportados, los estudios con control no mostraron evidencias de que lamotrigina afecte las concentraciones en plasma de fármacos antiepilépticos concomitantes. La evidencia de estudios in vitro indica que lamotrigina no desplaza a otros fármacos antiepilépticos de los sitios de enlace con proteínas.

- Interacciones que involucran a otros agentes psicoactivos (vea Posología y Administración)

La coadministración de 100 mg/día de LAMICTAL no alteró la farmacocinética del litio luego de 2 g de gluconato de litio anhidro administrados dos veces al día por seis días a 20 sujetos sanos.

Dosis orales múltiples de bupropion no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de dosis sencillas de LAMICTAL en 12 sujetos y sólo tuvieron un leve aumento en el ABC del glucurónido de lamotrigina.

Durante un estudio con voluntarios adultos sanos, 15 mg de olanzapina redujeron el ABC y C_{máx} de lamotrigina en un promedio de 24% y 20%, respectivamente. La lamotrigina a 200 mg no afectó la farmacocinética de olanzapina.

Dosis orales múltiples de LAMICTAL, 400 mg al día, no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de una dosis única de 2 mg de risperidona en 14 voluntarios adultos sanos. Después de la administración concomitante de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios reportaron somnolencia, en comparación con 1 de 20 cuando se administró risperidona únicamente, y ninguno cuando se administró LAMICTAL únicamente.

En un estudio realizado en 18 pacientes adultos con trastorno bipolar I que recibieron algún régimen establecido de tratamiento con lamotrigina (≥ 100 mg/día), se aumentaron las

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis de aripiprazol de 10 mg/día a un objetivo de 30 mg/día a lo largo de un periodo de 7 días y continuando una vez al día por 7 días adicionales. Se observó una reducción promedio de aproximadamente 10% en la C_{max} y el ABC de lamotrigina.

Los experimentos de inhibición in vitro indicaron que la formación del metabolito principal de la lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio afectado de forma mínima por la co-incubación con amitriptilina, bupropion, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, o lorazepam. Los datos del metabolismo de bufuralol de los microsomas del hígado humano sugieren que la lamotrigina no reduce la eliminación de fármacos eliminados predominantemente por la CYP2D6. Los resultados de experimentos in vitro también sugieren que es improbable que la eliminación de la lamotrigina se vea afectada por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

- Interacciones que involucran a los anticonceptivos hormonales

Efecto de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de lamotrigina

En un estudio con 16 voluntarias, 30 microgramos de etinilestradiol/150 microgramos de levonorgestrel en una píldora anticonceptiva oral combinada, causaron un aumento de aproximadamente el doble en la eliminación de lamotrigina oral, produciendo una reducción promedio de 52% y 39% en el ABC y C_{máx} de lamotrigina, respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron gradualmente durante el curso de la semana de medicamento inactivo (p.ej., semana "libre de la píldora"), siendo las concentraciones previas a la dosis al final de la semana de medicamento inactivo, en promedio, aproximadamente dos veces más altas que durante la terapia conjunta. – ver Posología y Administración- Recomendaciones Posológicas Generales para LAMICTAL en Poblaciones de Pacientes Especiales (para instrucciones de administración para mujeres que toman anticonceptivos hormonales) y Advertencias y Precauciones – Anticonceptivos Hormonales.

Efecto de lamotrigina sobre la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales

En un estudio con 16 voluntarias, una dosis en estado estable de 300 mg de lamotrigina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del componente etinilestradiol de una píldora anticonceptiva oral combinada. Se observó un aumento modesto en la eliminación oral del componente levonorgestrel, que ABC y C_{máx} de levonorgestrel, respectivamente. Durante el estudio, las medidas de FSH, LH y estradiol en suero indicaron alguna pérdida de la supresión de la actividad hormonal ovárica en algunas mujeres, aunque la medida de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de la ovulación en ninguna de las 16 pacientes. Se desconoce el impacto de un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel, y el cambio en FSH y LH en suero, sobre la actividad ovárica de ovulación (vea Advertencias y Precauciones). No se han estudiado los efectos de dosis de lamotrigina aparte de 300 mg/día y no se han conducido estudios con otras formulaciones hormonales femeninas.

- Interacciones que involucran a otros medicamentos

En un estudio con 10 voluntarios masculinos, la rifampicina aumentó la eliminación de lamotrigina y disminuyó la semivida de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con rifampicina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes (vea Posología y Administración).

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir aproximadamente redujeron a la mitad las concentraciones de lamotrigina en plasma, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que recibían terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes debe ser usado (vea Posología y Administración).

En un estudio realizado en adultos voluntarios sanos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) redujo el AUC y la C_{max} plasmáticas de lamotrigina (dosis única de 100 mg) en un promedio de 32% y 6%, respectivamente (vea Dosis y Administración – Recomendaciones Generales de Dosificación para LAMICTAL en Poblaciones Especiales de Pacientes).

En un estudio en voluntarios adultos sanos, la administración de 1 g de paracetamol (cuatro veces diariamente) redujo el ABC en plasma y la C_{min} de la lamotrigina en un promedio de 20% y 25%, respectivamente.

Los datos de la evaluación in vitro del efecto de la lamotrigina sobre el OCT 2 demuestran que la lamotrigina, mas no el metabolito glucurónido N(2), es un inhibidor del OCT 2 a concentraciones potencialmente clínicamente relevantes. Estos datos demuestran que la lamotrigina es un inhibidor del OCT 2 con un valor de IC₅₀ de 53.8 µM (vea Advertencias y Precauciones).

• Interacciones involucrando pruebas de laboratorio

Se ha reportado que LAMICTAL interfiere con pruebas rápidas para evaluación de medicamentos en orina, los cuales pueden resultar en lecturas falsas positivas, particularmente para fenciclidina (PCP). Debe usarse métodos químicos alternativos más específicos para confirmar un resultado positivo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia.

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión GDS50/IP127 de 13 de abril de 2021**
- **Información para Prescribir versión GDS50/IP127 de 13 de abril de 2021**

Nuevas indicaciones:

Epilepsia

- **Adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad)**

LAMICTAL está indicada para el uso como terapia adjunta o monoterapia en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

- **Niños (2 a 12 años de edad)**

LAMICTAL está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia, para crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas con el Síndrome Lennox-Gastaut.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una vez logrado el control epiléptico durante la terapia adjunta, es posible retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes y que los pacientes prosigan con la monoterapia con LAMICTAL.

Si no se dispone de LAMICTAL 2 mg tabletas dispersables/masticables y la dosis calculada en niños es inferior a 2.5 mg al día, no se puede utilizar LAMICTAL. NO intente administrar cantidades parciales de las tabletas masticables/dispersables.

Trastorno Bipolar

- Adultos (18 años de edad y mayores)

LAMICTAL está indicado para la prevención de los episodios del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar, predominantemente al prevenir los episodios depresivos.

Nueva dosificación:

Las tabletas dispersables/masticables de LAMICTAL pueden ser masticadas, dispersadas en un volumen pequeño de agua (al menos lo suficiente para cubrir toda la tableta) o tragadas enteras con un poco de agua.

No intente administrar cantidades parciales de las tabletas masticables/dispersables.

De no poder dividir la dosis de LAMICTAL calculada, por ejemplo para uso en niños (epilepsia solamente) o pacientes con daño hepático, en múltiples tabletas de menor potencia, la dosis a administrar debe ser igual a la concentración menor más próxima de tabletas enteras.

- Reinicio de la terapia

Quienes prescriben deben evaluar la necesidad de titular hasta la dosis de mantenimiento al reiniciar LAMICTAL en pacientes que han discontinuado LAMICTAL por cualquier razón, ya que el riesgo de exantema serio se asocia con dosis iniciales altas y exceder la titulación de dosis de LAMICTAL recomendado (vea Advertencias y Precauciones). Cuanto mayor sea el intervalo desde la dosis anterior, mayor consideración se debe dar a la titulación hasta la dosis de mantenimiento. Cuando el intervalo desde la discontinuación de LAMICTAL exceda cinco semividas (vea Farmacocinética), generalmente LAMICTAL deberá titularse hasta la dosis de mantenimiento de acuerdo con el programa adecuado.

Se recomienda no reiniciar LAMICTAL en pacientes que lo han discontinuado por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con LAMICTAL a menos que el beneficio potencial claramente supere los riesgos.

Epilepsia

Cuando se retiran los fármacos antiepilépticos concomitantes para lograr la monoterapia con LAMICTAL o se agregan otros FAEs a los regímenes de tratamiento que contienen lamotrigina, se debe tener en cuenta el efecto que esto pueda tener sobre la farmacocinética de lamotrigina (vea Interacciones).

Posología en monoterapia para la epilepsia

- Adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad) (véase Tabla 1)

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La dosis inicial de LAMICTAL en monoterapia es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguida por 50 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis de mantenimiento usual para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Algunos pacientes han requerido 500 mg/día de LAMICTAL para lograr la respuesta deseada.

Posología en terapia agregada para la epilepsia

- Adultos y adolescentes (mayores de 12 años de edad) (véase Tabla 1)

En pacientes que toman valproato con/sin otro FAE, la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg en días alternos durante dos semanas, seguida de 25 mg una vez al día por dos semanas.

Posteriormente, la dosis debe aumentarse por un máximo de 25 a 50 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas.

En aquellos pacientes que toman FAE concomitantes u otros medicamentos (vea Interacciones) que induzcan la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de LAMICTAL es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguida de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas.

Posteriormente, la dosis debe aumentar en un máximo de 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 200 a 400 mg/día administrados en dos dosis divididas.

Algunos pacientes han requerido 700 mg/día de LAMICTAL para alcanzar la respuesta deseada.

En aquellos pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones), la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos por 50 mg una vez al día por dos semanas. En adelante, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr una respuesta óptima es 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas.

Tabla 1: Régimen de tratamiento recomendado en EPILEPSIA para adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad

Régimen de tratamiento		Semanas 1 – 2	Semanas 3 – 4	Dosis de Mantenimiento
Monoterapia		25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		12.5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 25 – 50 mg en lapsos de una a dos semanas
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis divididas)	200 – 400 mg (dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 100 mg en lapsos de una a dos semanas
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día)	100 – 200 mg (una vez al día o dos dosis divididas) Para lograr el mantenimiento, las dosis se pueden aumentar en 50 – 100 mg en lapsos de una a dos semanas
En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con LAMICTAL (vea Interacciones), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL con valproato concurrente.				

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis (vea Advertencias y Precauciones).

• Niños (2 a 12 años de edad) (vea Tabla 2)

En pacientes que toman valproato con/sin otros FAEs, la dosis inicial de LAMICTAL es 0.15 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día por dos semanas, seguidos de 0.3 mg/kg/día una vez al día por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 5 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En aquellos pacientes que toman FAEs concomitantes u otros medicamentos (vea Interacciones) que inducen la glucuronidación de lamotrigina con/sin otros FAEs (excepto valproato), la dosis inicial de LAMICTAL es 0.6 mg/kg de peso corporal/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 1.2 mg/kg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 5 a 15 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 400 mg/día.

En pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones), la dosis inicial de LAMICTAL es 0.3 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas, seguidos de 0.6 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas por dos semanas. En adelante, la dosis debe aumentar en un máximo de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis usual de mantenimiento para lograr la respuesta óptima es 1 a 10 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas, con un máximo de 200 mg/día.

Para asegurar que se mantenga la dosis terapéutica se debe vigilar el peso del niño y revisar la dosis a medida que ocurran cambios en el peso.

Tabla 2: Régimen de tratamiento recomendado en EPILEPSIA para niños en edades de 2-12 años (dosis diaria total en mg/kg de peso corporal/día). **

Régimen de tratamiento		Semanas 1 - 2	Semanas 3 - 4	Dosis de Mantenimiento
Terapia agregada con valproato independientemente de cualquier medicamento concomitante		0.15 mg/kg* (una vez al día)	0.3 mg/kg (una vez al día)	Incrementos de 0.3 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 5 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
Terapia agregada sin valproato	Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).	0.6 mg/kg (dos dosis divididas)	1.2 mg/kg (dos dosis divididas)	Incrementos de 1.2 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 5 – 15 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 400 mg/día.
	Este régimen de dosis debe ser usado con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	0.3 mg/kg (una o dos dosis divididas)	0.6 mg/kg (una o dos dosis divididas)	Incrementos de 0.6 mg/kg en lapsos de una a dos semanas para lograr una dosis de mantenimiento de 1 – 10 mg/kg (una vez al día o dos dosis divididas) hasta un máximo de 200 mg/día.
En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina (vea Interacciones), se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina con valproato concurrente.				
Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato está entre 2.5 y 5 mg, entonces se pueden tomar 5 mg en días alternos durante las dos primeras semanas. Si la dosis diaria calculada en pacientes que toman valproato es inferior a 2.5 mg, no se debe utilizar LAMICTAL. NO intente administrar cantidades parciales de las tabletas dispersables/masticables.				

****Si no se puede alcanzar la dosis calculada de LAMICTAL usando tabletas enteras, la dosis debe redondearse a la tableta entera más cercana.**

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni el escalamiento posterior de la dosis (vea Advertencias y Precauciones).

Es posible que los pacientes en edades de dos a seis años requieran una dosis de mantenimiento en el extremo superior del rango recomendado.

Monoterapia y terapia de adición para epilepsia

- Niños menores de 2 años de edad

Aún no se estudia el uso de la lamotrigina como monoterapia en niños menores de 2 años de edad, ni como terapia de adición en niños menores de 1 mes de edad. Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia de la lamotrigina administrada como terapia de adición en el tratamiento de convulsiones parciales en niños de 1 mes a 2 años de edad (vea Estudios Clínicos). Por lo tanto, no se recomienda el uso de LAMICTAL en niños menores de 2 años de edad.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastorno bipolar

- **Adultos (18 años de edad y mayores)**

Debido al riesgo de exantema no se debe exceder la dosis inicial ni la titulación posterior de la dosis (vea Advertencias y Precauciones).

LAMICTAL está recomendado para uso en pacientes bipolares a riesgo de un episodio depresivo futuro.

Se debe seguir el siguiente régimen de transición para prevenir la recurrencia de episodios depresivos. El régimen de transición involucra la titulación de la dosis de LAMICTAL hasta una dosis de estabilización del mantenimiento en el transcurso de seis semanas (vea Tabla 3) después de las cuales se pueden retirar otros psicotrópicos y/o fármacos antiepilépticos, de estar indicados clínicamente (vea Tabla 4).

Se debe tomar en cuenta la terapia adjunta para la prevención de episodios maniacos, ya que no se ha establecido concluyentemente la eficacia de LAMICTAL en la manía.

Tabla 3: Titulación de dosis recomendada de la dosis diaria total de estabilización del mantenimiento para adultos (18 años de edad y mayores) tratados por TRASTORNO BIPOLAR

Régimen de tratamiento	Semanas 1-2	Semanas 3-4	Semana 5	Dosis de estabilización deseada (Semana 6)**
a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato	12.5 mg (25 mg administrados en días alternos)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	100 mg (una vez al día o dos dosis divididas) (dosis diaria máxima de 200 mg)
b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	50 mg (una vez al día)	100 mg (dos dosis divididas)	200 mg (dos dosis divididas)	300 mg en la semana 6, aumentando a 400 mg/día en la semana 7 de ser necesario (dos dosis divididas)
c) Monoterapia con LAMICTAL O Terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	25 mg (una vez al día)	50 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	100 mg (una vez al día o dos dosis divididas)	200 mg (Rango 100-400mg) (una vez al día o dos dosis divididas)
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, se debe usar la titulación de la dosis recomendada para LAMICTAL con valproato concurrente.				

****La dosis de estabilización deseada cambiará dependiendo de la respuesta clínica.**

a) Terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato En pacientes que toman fármacos inhibidores de la glucuronidación concomitantes como valproato, la dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg cada día alterno por dos semanas, seguidos de 25 mg una vez al día por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 100 mg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas. Sin embargo, se puede aumentar la dosis hasta una dosis diaria máxima de 200 mg, dependiendo de la respuesta clínica.

b) Terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman inhibidores como el Valproato. Este régimen posológico se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona y otros fármacos reconocidos por inducir la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones). En los pacientes que actualmente toman fármacos que inducen la glucuronidación de lamotrigina y NO toman valproato, la dosis inicial de LAMICTAL es 50 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 100 mg/día administrados en dos dosis divididas por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 200 mg/día administrados como dos dosis divididas en la semana 5. En la semana 6, se puede aumentar la dosis a 300 mg/día sin embargo, la dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 400 mg/día administrados en dos dosis divididas que se pueden administrar a partir de la semana 7.

c) Monoterapia con LAMICTAL O terapia adjunta en pacientes que toman otros medicamentos que no inhiben ni inducen significativamente la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones).

La dosis inicial de LAMICTAL es 25 mg una vez al día por dos semanas, seguidos de 50 mg una vez al día (o en dos dosis divididas) por dos semanas. La dosis se debe aumentar hasta 100 mg/día en la semana 5. La dosis usual deseada para lograr la respuesta óptima es 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Sin embargo, en las pruebas clínicas se usó un rango de 100 a 400 mg.

Una vez lograda la dosis diaria deseada para la estabilización del mantenimiento, se pueden retirar otros medicamentos psicotrópicos como se indica en el programa posológico mostrado a continuación (vea la Tabla 4).

Tabla 4: Dosis diaria total para estabilización del mantenimiento en adultos (18 años de edad y mayores) con TRASTORNO BIPOLAR luego del retiro de psicotrópicos o fármacos antiepilépticos concomitantes

Régimen de tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante*
(a) Luego del retiro de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato	El doble de la dosis de estabilización, sin exceder 100 mg/semana Por ejemplo la dosis de estabilización deseada de 100 mg/día se aumentará la semana 1 a 200 mg/día	Mantener esta dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas)	
(b) Luego del retiro de inductores de la glucuronidación de lamotrigina dependiendo de la dosis original. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona o con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
(c) Luego del retiro de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	Mantener la dosis deseada alcanzada con el escalamiento de dosis (200 mg/día) (dos dosis divididas) (Rango 100-400 mg)		
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconoce la interacción farmacocinética con lamotrigina, el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL es inicialmente mantener la actual dosis y ajustar el tratamiento con LAMICTAL basándose en la respuesta clínica.			

* Según sea necesario, la dosis se puede aumentar hasta 400 mg/día

- (a) Luego del retiro de terapia adjunta con inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., valproato Una vez terminado el valproato, se debe aumentar la dosis de LAMICTAL al doble de la dosis original de estabilización deseada y mantenerla así.
- (b) Luego del retiro de terapia adjunta con inductores de la glucuronidación de lamotrigina, dependiendo de la dosis original de mantenimiento. Este régimen se debe usar con fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona u otros fármacos conocidos por inducir la glucuronidación de LAMICTAL (vea Interacciones). A medida que se retiran los inductores de la glucuronidación se debe reducir gradualmente la dosis de LAMICTAL en el transcurso de tres semanas.
- (c) Luego del retiro de la terapia adjunta con otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (Ver

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Interacciones). Durante todo el retiro de otros medicamentos se debe mantener la dosis deseada lograda con el programa de escalamiento de dosis.

Ajuste de la dosis diaria de LAMICTAL en pacientes con TRASTORNO BIPOLAR luego de agregar otros medicamentos

No existe experiencia clínica en el ajuste de la dosis diaria de LAMICTAL luego de agregar otros medicamentos. Sin embargo, con base en los estudios sobre interacciones farmacológicas, se pueden hacer las siguientes recomendaciones (vea la Tabla 5, a continuación):

Tabla 5: Ajuste de la dosificación diaria de LAMICTAL en adultos (18 años de edad y mayores) con TRASTORNO BIPOLAR luego de agregar otros medicamentos

Régimen de tratamiento	Dosis actual de LAMICTAL para estabilización (mg/día)	Semana 1	Semana 2	Semana 3 en adelante
(a) Adición de inhibidores de la glucuronidación de lamotrigina p.ej., Valproato, dependiendo de la dosis original de LAMICTAL	200 mg	100 mg	Mantener esta dosis (100 mg/día)	
	300 mg	150 mg	Mantener esta dosis (150 mg/día)	
	400 mg	200 mg	Mantener esta dosis (200 mg/día)	
(b) Adición de inductores de la glucuronidación de lamotrigina en pacientes que NO toman valproato y dependiendo de la dosis original de LAMICTAL. Este régimen posológico se debe usar con: Fenitoína Carbamazepina Fenobarbital Primidona O con otros inductores de la glucuronidación de lamotrigina (vea Interacciones)	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
(c) Adición de otros medicamentos que no inhiben ni inducen de manera significativa la glucuronidación de lamotrigina (ver Interacciones)	Mantener la dosis deseada lograda con la titulación de dosis (200 mg/día) (rango 100-400 mg)			
NOTA: En pacientes que toman FAEs para los que actualmente se desconocen las interacciones farmacocinéticas con lamotrigina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para LAMICTAL con valproato concurrente.				

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Discontinuación de LAMICTAL en pacientes adultos con trastorno bipolar

En los ensayos clínicos, no hubo aumento en la incidencia, severidad o tipo de experiencias adversas luego de la interrupción abrupta de LAMICTAL comparado con el placebo. Por lo tanto, los pacientes pueden terminar el LAMICTAL sin reducción paulatina de la dosis.

- Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El uso de LAMICTAL no se indica en el trastorno bipolar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad (vea Advertencias y Precauciones). No se ha establecido la seguridad y eficacia de LAMICTAL para el trastorno bipolar en este grupo de edad. Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Recomendaciones posológicas generales para lamictal en poblaciones de pacientes especiales

- Mujeres que toman anticonceptivos hormonales

(a) Inicio de LAMICTAL en pacientes que ya toman anticonceptivos hormonales:

Aunque se ha demostrado que el anticonceptivo oral aumenta la eliminación de lamotrigina (vea Advertencias y Precauciones e Interacciones), no serán necesarios ajustes a las guías de titulación de dosis recomendadas para LAMICTAL solamente con base en el uso de anticonceptivos hormonales. El escalamiento de la dosis deberá seguir las guías recomendadas con base en si se agrega lamotrigina a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina) , o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si se agrega LAMICTAL en ausencia de valproato, o algún inductor de la glucuronidación de la lamotrigina (vea Tabla 1 para pacientes con epilepsia y Tabla 3 para pacientes con trastorno bipolar).

(b) Inicio de anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de LAMICTAL y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario aumentar la dosis de mantenimiento de LAMICTAL hasta el doble (vea Advertencias y Precauciones e Interacciones). Se recomienda que, a partir del momento en que se inicie el uso de anticonceptivos hormonales, se incremente la dosis de lamotrigina en 50 a 100 mg/día cada semana, de acuerdo con la respuesta clínica de cada individuo. Los incrementos en la dosis no deberán exceder este índice, a menos que la respuesta clínica respalde incrementos mayores.

(c) Interrupción de los anticonceptivos hormonales en pacientes que ya toman la dosis de mantenimiento de LAMICTAL y NO toman inductores de la glucuronidación de lamotrigina:

En la mayoría de los casos será necesario disminuir la dosis de mantenimiento de LAMICTAL hasta en un 50% (vea Advertencias y Precauciones e Interacciones). Se recomienda disminuir gradualmente la dosis diaria de lamotrigina en 50 a 100 mg cada semana (a un índice que no exceda el 25% de la dosis total diaria por semana) a lo largo de un periodo de 3 semanas, a menos que la respuesta clínica indique otra cosa.

- Uso con atazanavir/ritonavir

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque se ha demostrado que el atazanavir/ritonavir reduce las concentraciones plasmáticas de lamotrigina (véase Interacciones), no debería ser necesario realizar ajustes a las directrices recomendadas titulación de la dosis de LAMICTAL basándose solamente en el uso de atazanavir/ritonavir. La titulación de la dosis debe seguir las directrices recomendadas con base en el hecho de si LAMICTAL es adicionado a valproato (un inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina), o a un inductor de la glucuronidación de lamotrigina, o si LAMICTAL es adicionado en ausencia de valproato o de un inductor de la glucuronidación de lamotrigina.

En pacientes que ya estén tomando dosis de mantenimiento de LAMICTAL y que no estén tomando inductores de la glucuronidación, es posible que se requiera incrementar la dosis de LAMICTAL si se adiciona atazanavir/ritonavir, o reducirse si se suspende la administración de atazanavir/ritonavir.

- **Ancianos (mayores de 65 años de edad)**

No se requiere ajuste posológico del programa recomendado. La farmacocinética de LAMICTAL en este grupo de edad no difiere significativamente de la población adulta no anciana.

- **Daño hepático**

Generalmente se deberán reducir las dosis iniciales, de titulación y de mantenimiento en aproximadamente 50% en pacientes con daño hepático moderado (Child-Pugh grado B) y 75% en el severo (Child-Pugh grado C). Se deberá ajustar las dosis de titulación y de mantenimiento de acuerdo con la respuesta clínica (vea Farmacocinética).

- **Insuficiencia renal**

Se debe tener cuidado cuando se administra LAMICTAL a pacientes con falla renal. Para pacientes con falla renal en etapa terminal, las dosis iniciales de LAMICTAL se deben basar en el régimen con FAE del paciente; la reducción de las dosis de mantenimiento puede ser efectiva para pacientes con daño significativo de la función renal (vea Advertencias y Precauciones). Para información más detallada sobre la farmacocinética (vea Farmacocinética).

Nuevas precauciones y advertencias:

Exantema

Se han recibido informes de reacciones cutáneas adversas, que generalmente han ocurrido en el lapso de las primeras ocho semanas después de iniciar el tratamiento con LAMICTAL. La mayoría son exantemas leves y autolimitados, sin embargo, también se ha informado de exantemas serios que requirieron hospitalización y discontinuación de LAMICTAL. Estos han incluido exantemas potencialmente fatales como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (vea Reacciones Adversas).

En adultos reclutados en estudios que utilizaron las actuales recomendaciones posológicas de LAMICTAL la incidencia de exantemas serios es aproximadamente 1 de 500 en pacientes epilépticos. Aproximadamente la mitad de estos casos fue notificada como SSJ (1 en 1000).

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante pruebas clínicas en pacientes con trastorno bipolar, la incidencia de exantema serio es aproximadamente 1 en 1000.

El riesgo de exantema serio es mayor en niños que en adultos.

Los datos disponibles de un número de estudios sugieren que la incidencia de exantemas asociados con la hospitalización de niños es de 1 en 300 a 1 en 100.

En los niños, la presentación inicial de un exantema se puede confundir con una infección, los médicos deben tomar en cuenta la posibilidad de una reacción farmacológica en los niños que desarrollen síntomas de exantema y fiebre durante las primeras ocho semanas de terapia.

Adicionalmente el riesgo global de exantema parece estar estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de LAMICTAL y exceder el escalamiento de dosis recomendado de la terapia con LAMICTAL (vea Posología y Administración)
- uso concomitante de valproato, (vea Posología y Administración).

Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de exantemas o alergias a otros fármacos antiepilépticos, ya que la frecuencia de exantemas no graves, después de administrar un tratamiento con LAMICTAL, fue aproximadamente tres veces mayor en estos pacientes que en aquellos sin dichos antecedentes.

Todos los pacientes (adultos y niños) que desarrollen exantema deben ser evaluados rápidamente y retirar el LAMICTAL de inmediato a menos que claramente el exantema no esté relacionado con el fármaco. Se recomienda que no se vuelva a iniciar el LAMICTAL en pacientes que lo discontinuaron por causa de exantema asociado con el tratamiento previo con LAMICTAL a menos que el beneficio potencial claramente supere el riesgo.

También se ha informado de exantema como parte de una reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS); también conocido como síndrome de hipersensibilidad. Esta condición está asociada con un patrón variable de síntomas sistémicos incluyendo fiebre, linfadenopatía, edema facial y anormalidades sanguíneas, del hígado y renales y meningitis aséptica (vea Reacciones Adversas). El síndrome muestra un amplio espectro en cuanto a la severidad clínica, y puede, en raras ocasiones, conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones precoces de hipersensibilidad (p.ej. fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aunque el exantema no sea evidente. De estar presentes estos signos y síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato y discontinuar LAMICTAL de no poder establecerse una etiología alternativa.

En la mayoría de los casos, la meningitis aséptica fue reversible al retirar el fármaco, pero se presentó una recurrencia en ciertos casos al volver a exponer a los pacientes a lamotrigina. La nueva exposición ocasionó un rápido retorno de los síntomas, los cuales con frecuencia fueron más severos. No se debe reiniciar la administración de lamotrigina en pacientes que hayan suspendido su administración debido al desarrollo de meningitis aséptica asociada con un tratamiento previo con lamotrigina. El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) analizado de estos pacientes se caracterizó por pleocitosis leve/moderada, niveles normales de glucosa y un aumento de proteínas leve/moderado. El recuento leucocitario mostró predominio de

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neutrófilos en la mayoría de los casos, aunque se reportó predominio de linfocitos en 1/3 de los casos evaluados. Algunos pacientes también presentaron signos y síntomas de compromiso de otros órganos (hígado y riñón), lo que sugiere que la meningitis aséptica observada podía formar parte de una reacción de hipersensibilidad.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)

HLH se presentó en pacientes que tomaban LAMICTAL (ver Reacciones Adversas). HLH es un síndrome de activación inmunitaria patológica, el cual puede ser potencialmente mortal, caracterizado por signos y síntomas clínicos como fiebre, exantema, síntomas neurológicos, hepatosplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, concentraciones séricas elevadas de ferritina, hipertrigliceridemia y anormalidades de la función hepática y la coagulación. Por lo general, los síntomas se presentan dentro de un plazo de 4 semanas después del inicio del tratamiento.

Evalúe de inmediato a los pacientes que desarrollen estos signos y síntomas y considere un diagnóstico de HLH. Debe discontinuarse LAMICTAL, a menos que se pueda establecer una etiología alternativa.

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), causa una respuesta descontrolada del sistema inmunitario. Tiene síntomas como fiebre persistente, puede causar graves problemas en las células sanguíneas y en órganos como el hígado, los riñones y los pulmones.

Los profesionales de la salud deben saber que es importante reconocer y tratar de inmediato la HLH para mejorar los desenlaces clínicos y reducir la mortalidad. Frecuentemente el diagnóstico es difícil, ya que los signos y los síntomas precoces, como fiebre y sarpullido, no son específicos. La HLH también puede confundirse con otras reacciones adversas inmunológicas graves, como la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS). Si los pacientes en tratamiento con lamotrigina presentan fiebre o sarpullido, se debe suspender la lamotrigina si se sospecha la presencia de HLH u otra reacción adversa inmunológica grave y no se puede establecer otra causa de los signos y los síntomas. Hay que informar a los pacientes que deben consultar con su médico de inmediato si presentan síntomas de HLH durante el tratamiento con lamotrigina. Se puede determinar un diagnóstico de HLH si un paciente tiene al menos cinco de los siguientes signos o síntomas:

Fiebre

Hepatomegalia (dolor, sensibilidad o inflamación inusual en la parte superior derecha del abdomen)

Inflamación de los nódulos linfáticos

Erupción cutánea

Piel u ojos amarillos

Sangrado inusual

Problemas del sistema nervioso (convulsiones, dificultad para caminar y trastornos visuales) **Esplenomegalia;**

Citopenia que afecta a una cantidad igual o superior a 2 o 3 linajes de sangre periférica (hemoglobina < 90 g/L (en bebés < 4 semanas: hemoglobina < 100 g/L; plaquetas < 100 x 10⁹/L; neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L)

Hipertrigliceridemia (265 mg/dl); y/o **Triglicéridos en ayunas** ≥ 3,0 mmol/L

Hipofibrinogenemia (fibrinógeno ≤ 1,5 g/L)

Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos

Poca actividad de los linfocitos citolíticos naturales o ausencia de ella

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ferritina $\geq 500 \mu\text{g/L}$; CD25 soluble (es decir, receptor soluble de la IL-2) $\geq 2.400 \text{ U/mL}$.

Riesgo de suicidio

Es posible que se presenten síntomas de depresión y/o trastorno bipolar en pacientes con epilepsia, además existen indicios de que los pacientes con epilepsia y trastorno bipolar están en alto riesgo de desarrollar suicidalidad.

De 25 a 50% de los pacientes con trastorno bipolar intentan suicidarse cuando menos una vez, además podrían experimentar un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o el surgimiento de ideación y comportamientos suicidas (suicidalidad), independientemente si están o no tomando medicamentos para el trastorno bipolar, incluyendo LAMICTAL.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con FAEs en diversas indicaciones, incluyendo epilepsia y trastorno bipolar. Además, un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de FAEs (incluyendo lamotrigina) ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, pero los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para la lamotrigina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar cualquier signo de ideación y comportamientos suicidas. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen orientación médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicidas.

Agravamiento en el trastorno bipolar

Los pacientes recibiendo LAMICTAL para el tratamiento de trastorno bipolar deben ser monitoreados estrechamente para detectar cualquier síntoma de agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y riesgo suicida, especialmente al inicio del tratamiento, o en los cambios de dosificación. Algunos pacientes, como aquellos con historia de pensamiento o comportamiento suicidas, los adultos jóvenes, y aquellos que hayan presentado ideación suicida significativa antes de iniciar el tratamiento, pueden presentar un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas, y deben estar bajo monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Los pacientes (y quienes estén al cuidado de los pacientes) deben ser alertados acerca de la necesidad de vigilar cualquier agravamiento en su condición (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento o pensamientos de daño auto infringido y de que deben buscar consejo médico inmediatamente se presenten dichos síntomas.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes que experimenten agravamiento clínico (incluyendo la presentación de nuevos síntomas) y/o la presentación de ideas / comportamiento suicida, particularmente si esos síntomas son graves, son de presentación abrupta, o no son parte de la sintomatología previa del paciente.

Anticonceptivos hormonales

Efectos de los anticonceptivos hormonales sobre la eficacia de LAMICTAL:

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que una combinación de etinilestradiol/levonorgestrel (30 microgramos / 150 microgramos) aumenta la eliminación de lamotrigina aproximadamente al doble produciendo una disminución de los niveles de lamotrigina (vea Interacciones). Luego del ajuste, en la mayoría de los casos serán necesarias dosis más altas de mantenimiento de lamotrigina (hasta dos veces) para lograr una respuesta terapéutica máxima. En mujeres que aún no toman un inductor de la glucuronidación de lamotrigina y que toman un anticonceptivo hormonal que incluyen una semana de medicamento inactivo (p.ej., "semana libre de la píldora"), ocurrirán aumentos transitorios graduales en los niveles de lamotrigina durante la semana de medicamento inactivo. Estos aumentos serán mayores cuando se hacen aumentos en la dosis de lamotrigina en los días antes o durante la semana de medicamento inactivo. Para instrucciones de dosificación vea "Recomendaciones posológicas generales para LAMICTAL en poblaciones de pacientes especiales, Posología y Administración".

Los médicos deben hacer un manejo clínico apropiado de las mujeres que inician o interrumpen los anticonceptivos hormonales durante la terapia con LAMICTAL y en la mayoría de los casos serán necesarios los ajustes a la dosis de lamotrigina.

No se han estudiado otros anticonceptivos orales y tratamientos de terapia de remplazo hormonal (TRH), aunque pueden afectar de manera similar los parámetros farmacocinéticos de la lamotrigina.

Efectos de LAMICTAL sobre la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Un estudio de interacción en 16 voluntarios sanos ha demostrado que cuando se administra lamotrigina y un anticonceptivo hormonal (combinación etinilestradiol/levonorgestrel) en combinación, ocurre un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel y cambios en FSH y LH séricos (vea Interacciones). Se desconoce el impacto de estos cambios en la actividad ovulatoria de los ovarios. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad que estos cambios produzcan una disminución en la eficacia anticonceptiva en algunas pacientes que toman formulaciones hormonales junto con LAMICTAL. Por tanto se debe instruir a las pacientes para que notifiquen oportunamente cualquier cambio en su patrón menstrual, p.ej., sangrado adelantado.

Efecto de la lamotrigina sobre los sustratos del transportador catiónico orgánico (OCT 2)

La lamotrigina es un inhibidor de la secreción tubular renal mediante las proteínas del OCT 2 (vea Interacciones). Esto puede ocasionar una elevación en los niveles plasmáticos de ciertos fármacos que se excretan principalmente a través de esta vía. No se recomienda la co-administración de LAMICTAL con sustratos del OCT 2 con un índice terapéutico estrecho, p. ej., no se recomienda dofetilida.

Dihidrofolato reductasa

La lamotrigina es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa, por ende existe una posibilidad de interferencia con el metabolismo del folato durante la terapia a largo plazo. Sin embargo, durante la dosificación prolongada en humanos, LAMICTAL no indujo cambios significativos en la concentración de hemoglobina, volumen corpuscular medio, o concentraciones de folato sérico o en glóbulos rojos hasta por 1 año o concentraciones de folato en glóbulos rojos hasta por 5 años.

Falla renal

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios con dosis sencillas en sujetos con falla renal en etapa terminal, no se alteraron significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Sin embargo, es de esperar la acumulación del metabolito glucurónido, por tanto se debe tener precaución al tratar pacientes con fallo renal.

Pacientes que toman otras formulaciones que contienen lamotrigina

LAMICTAL tabletas dispersables/masticables no se debe administrar a pacientes actualmente tratados con cualquier otra preparación que contenga lamotrigina sin consultar al médico.

ECG de patrón Brugada

Se observó una asociación de frecuencia muy rara con el ECG de patrón Brugada, aunque no se ha establecido una relación causal. Por lo tanto, se debe prestar especial atención antes de usar LAMICTAL en pacientes con síndrome de Brugada (ver Farmacodinamia).

Anomalías del ritmo y de la conducción cardíaca.

Estudios in vitro mostraron que LAMICTAL exhibe actividad antiarrítmica de Clase IB a concentraciones terapéuticamente relevantes. Con base en estos hallazgos in vitro, LAMICTAL podría potencialmente hacer más lenta la conducción ventricular (QRS ensanchado) e inducir proarritmia en pacientes con cardiopatía estructural o funcional clínicamente importante. Por lo tanto, cualquier beneficio esperado u observado de LAMICTAL para esos pacientes debe evaluarse cuidadosamente contra los riesgos potenciales de eventos cardíacos graves o fatales. El uso concomitante de otros bloqueadores de los canales de sodio puede aumentar aún más el riesgo de proarritmia (ver Farmacodinamia).

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea

Existe riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente. Reacciones de hipersensibilidad sistémica y falla orgánica:

Se han reportado casos de reacciones medicamentosas sistémicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), que incluyen fiebre, rash cutáneo y/o linfadenopatías y compromiso orgánico como hepatitis, nefritis, miocarditis o miositis, llegando a semejar una infección viral. Algunos casos con desenlace fatal.

Antes de iniciar el tratamiento con LAMICTAL, debe advertirse al paciente que una erupción o síntomas de hipersensibilidad puede ser indicio de un evento serio y debe ser reportado inmediatamente a su médico tratante.

Discrasias sanguíneas:

Se han reportado casos que incluyen neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia y raramente anemia aplásica y aplasia pura de células rojas.

Epilepsia

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otros FAEs, el retiro abrupto de LAMICTAL puede provocar crisis de rebote. A menos que por problemas de seguridad (por ejemplo exantema) se requiera un retiro abrupto, la dosis de LAMICTAL se debe disminuir gradualmente durante un periodo de dos semanas.

En la literatura se ha informado que las convulsiones severas incluyendo status epilepticus pueden conducir a rabdomiólisis, disfunción de múltiples órganos y coagulación intravascular diseminada, algunas veces con resultados fatales. Han ocurrido casos similares asociados con el uso de LAMICTAL.

Trastorno Bipolar

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas de epilepsia o bipolaridad identificadas en los estudios clínicos se han dividido en secciones específicas por indicación. En la sección de Post Comercialización se incluyen las reacciones adversas adicionales para ambas indicaciones identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización. Las tres secciones deben ser consultadas al considerar el perfil de seguridad general de LAMICTAL.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de los efectos indeseables:- Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10,000$).

Epilepsia

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante los estudios clínicos en epilepsia y deben considerarse conjuntamente con aquellos observados en las secciones de estudios clínicos en trastorno bipolar y de post-comercialización para un perfil de seguridad general de LAMICTAL.

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Muy frecuente: Exantema.

Raro: Síndrome de Stevens -Johnson.

Muy raro: Necrólisis epidérmica tóxica

En pruebas clínicas a doble ciego, agregadas, en adultos ocurrieron exantemas en hasta un 10% de los pacientes que tomaron LAMICTAL y en 5% de los pacientes que tomaron placebo. Los exantemas condujeron al retiro del tratamiento con LAMICTAL en 2% de los pacientes. El exantema, usualmente de apariencia maculopapular, generalmente aparece en el lapso de ocho semanas de haber iniciado el tratamiento y se resuelve al retirar el LAMICTAL (vea Advertencias y Precauciones).

Raras veces, se ha informado de exantemas serios que potencialmente hicieran peligrar la vida, incluyendo síndrome Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). Aunque la mayoría se recuperó al retirar el fármaco, algunos

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes experimentaron cicatrices irreversibles y han ocurrido casos raros de muerte asociada. (Vea Advertencias y Precauciones).

El riesgo global de exantema parece estrechamente asociado con:

- altas dosis iniciales de LAMICTAL y exceder el escalamiento de dosis recomendado de terapia con LAMICTAL (vea Posología y Administración)
- uso concomitante de valproato (vea Posología y Administración).

También se ha informado de exantema como parte de una reacción al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS); también conocido como síndrome de hipersensibilidad. Esta condición está asociada con un patrón variable de síntomas sistémicos (vea Advertencias y Precauciones y Trastornos del sistema inmunológico**).

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Muy raros: Anormalidades hematológicas incluyendo, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis, linfadenopatía.

Las anormalidades hematológicas y linfadenopatía pueden o no estar asociadas con DRESS/Síndrome de Hipersensibilidad (vea Advertencias y Precauciones y Trastornos del sistema inmunológico**).

- Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: DRESS/Síndrome de hipersensibilidad** incluyendo síntomas como fiebre, linfadenopatía, edema facial, anormalidades sanguíneas, del hígado y renales.

**También se ha informado de exantema como parte de este síndrome que muestra un amplio espectro de severidad clínica y puede en raras ocasiones conducir a coagulación intravascular diseminada (CID) y fallo de múltiples órganos. Es importante notar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (p.ej., fiebre, linfadenopatía) pueden estar presentes aun cuando no sea evidente el exantema. Si tales signos y síntomas están presentes se debe evaluar al paciente de inmediato, y discontinuar el LAMICTAL de no establecerse una etiología alternativa.

- Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Agresividad, irritabilidad.

Muy raros: Tics, alucinaciones, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Cefalea.

Frecuentes: Somnolencia, insomnio, mareos, temblor.

Poco frecuente: Ataxia.

Raro: Nistagmo

- Trastornos oculares

Poco frecuente: Diplopia, vista borrosa.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Náuseas, vómito, diarrea

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos hepatobiliares

Muy raros: Aumento en las pruebas de la función hepática, disfunción hepática, fallo hepático

La disfunción hepática usualmente ocurre en asociación con reacciones de hipersensibilidad, pero se ha informado de casos aislados sin signos evidentes de hipersensibilidad.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raros: Reacciones parecidas al lupus

-Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuente: Cansancio

Trastorno bipolar

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante los estudios clínicos en trastorno bipolar se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en las secciones de estudios clínicos en epilepsia y de post-comercialización para un perfil de seguridad global de LAMICTAL.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: Exantema. **Raro:** Síndrome Stevens Johnson

Cuando se consideran todos los estudios sobre trastorno bipolar (controlados y no controlados) conducidos con LAMICTAL, ocurrieron exantemas en 12% de los pacientes con LAMICTAL. Mientras que en pruebas clínicas controladas con pacientes con trastorno bipolar, ocurrieron exantemas en 8% de los pacientes que tomaron LAMICTAL y en 6% de los pacientes que tomaron placebo.

- Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Cefalea

Frecuentes: Agitación, somnolencia, mareos.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuente: Artralgia

- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Frecuentes: Dolor, dolor de espalda

Post-comercialización:

Esta sección incluye reacciones adversas identificadas a lo largo de la vigilancia posterior a la comercialización para ambas indicaciones. Las siguientes reacciones adversas se deben tomar en consideración conjuntamente con los observados en las secciones de estudios clínicos en la epilepsia y de trastorno bipolar para un perfil de seguridad global de LAMICTAL.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy raros: Linfocitosis hemofagocítica (vea Advertencias y Precauciones)
Trastornos del sistema inmunológico.
Muy raros: hipogammaglobulinemia

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: Alopecia
Trastornos psiquiátricos
Muy raros: Pesadillas.

- Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos.
Frecuentes: Nistagmo, temblor, insomnio.
Raros Meningitis aséptica (vea Advertencias y Precauciones).
Muy raros: Agitación, inestabilidad, trastornos del movimiento, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, efectos extrapiramidales, coreoatetosis.

Se ha reportado que LAMICTAL puede empeorar síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson pre-existente, y reportes aislados de efectos extrapiramidales y coreoatetosis en pacientes sin esta condición subyacente.

- Trastornos oculares

Muy frecuentes: Diplopía, visión borrosa.
Raro: Conjuntivitis.

- Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Náusea, vómito
Frecuentes: Diarrea

- Trastornos Urinarios y renales

Muy raros: Nefritis tubulointersticial*
*** puede ocurrir asociado con uveítis**

Epilepsia solamente

- Trastornos del sistema nervioso

Muy raros: Aumento en la frecuencia de las convulsiones

Interacciones:

Se han identificado las Uridina 5'-difosfo (UDP)-glucuronil transferasas (UGTs) como las enzimas responsables del metabolismo de la lamotrigina. Por tanto, los medicamentos que inducen o inhiben la glucuronidación pueden afectar la depuración aparente de lamotrigina. Los inductores potentes o moderados de la enzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450, que también se sabe que inducen las UGT, pueden aumentar el metabolismo de lamotrigina. No hay evidencia de que la lamotrigina provoque una inducción o inhibición clínicamente significativa de las enzimas del citocromo P450. La lamotrigina puede inducir su propio metabolismo, pero el efecto es modesto y es poco probable que tenga consecuencias clínicas significativas.

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Aquellos medicamentos que se ha demostrado que tienen un efecto clínicamente relevante sobre la concentración de lamotrigina se encuentran resumidos en la Tabla 6. En Dosificación y Administración, se proporciona una guía de dosificación específica para estos medicamentos. Además, esta tabla enumera aquellos medicamentos que han demostrado tener poco o ningún efecto sobre la concentración de lamotrigina. Por lo general, no se espera que la administración conjunta de dichos medicamentos tenga un impacto clínico. Sin embargo, se debe considerar a los pacientes cuya epilepsia es especialmente sensible a las fluctuaciones en las concentraciones de lamotrigina.

Tabla 6: Efectos de fármacos sobre la concentración de lamotrigina

Fármacos que incrementan la concentración de lamotrigina	Fármacos que disminuyen la concentración de lamotrigina	Fármacos que tienen poco efecto o no afectan en la concentración de lamotrigina
Valproato	Atazanavir/ritonavir Carbamazepina	Aripiprazol Bupropion
	Combinación de etinilestradiol/levonorgestrel Lopinavir/ritonavir Fenobarbital Fenitoína Primidona Rifampicina	Felbamato Gabapentina Lacosamida Levetiracetam Litio Olanzapina Oxcarbazepina Paracetamol Perampanel Pregabalina Topiramato Zonisamida

* Para obtener orientación sobre la dosificación, vea Dosis y Administración — Recomendaciones Generales de Dosificación para LAMICTAL en Poblaciones Especiales de Pacientes, además de las mujeres que toman anticonceptivos hormonales, consulte Advertencias y precauciones - anticonceptivos hormonales.

- Interacciones que involucran a los FAEs (vea Posología y Administración)

El valproato, que inhibe la glucuronidación de lamotrigina, reduce el metabolismo de la lamotrigina y aumenta casi al doble la vida media promedio de lamotrigina.

Ciertos FAEs (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona) que inducen las enzimas del citocromo P450 inducen también las UGT y, por consiguiente, aumentan el metabolismo de la lamotrigina.



Se han recibido informes sobre eventos del sistema nervioso central incluyendo mareos, ataxia, diplopía, visión borrosa y náuseas en pacientes que toman carbamazepina luego de la introducción de LAMICTAL. Estos eventos usualmente se resuelven cuando se reduce la dosis de carbamazepina. Un efecto similar se observó durante un estudio de lamotrigina y oxcarbazepina en voluntarios adultos sanos, pero no se investigó la reducción de la dosis.

En un estudio con voluntarios adultos sanos que usaron dosis de 200 mg de lamotrigina y 1200 mg de oxcarbazepina, la oxcarbazepina no alteró el metabolismo de la lamotrigina y la lamotrigina no alteró el metabolismo de la oxcarbazepina.

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de felbamato (1,200 mg dos veces al día) con LAMICTAL (100 mg dos veces al día durante 10 días) pareció no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lamotrigina.

Con base en un estudio retrospectivo de niveles en plasma, en pacientes que recibieron LAMICTAL con y sin gabapentina, la gabapentina parece no haber modificado la depuración aparente de lamotrigina.

Las interacciones medicamentosas potenciales entre levetiracetam y lamotrigina fueron evaluadas determinando las concentraciones en suero de ambos agentes durante los estudios clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que la lamotrigina no influye en la farmacocinética de levetiracetam y que el levetiracetam no influye en la farmacocinética de lamotrigina.

El estado de equilibrio de las concentraciones en plasma de lamotrigina no fueron afectadas por la administración concomitante de pregabalina (200 mg, 3 veces al día). No hay interacciones farmacocinéticas entre lamotrigina y pregabalina.

El topiramato no produjo cambios en las concentraciones de lamotrigina en plasma. La administración de LAMICTAL resultó en un incremento del 15% en las concentraciones de topiramato.

En un estudio con pacientes con epilepsia, la administración concomitante de zonisamida (200 a 400 mg/día) con LAMICTAL (150 a 500 mg/día) por 35 días no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de lamotrigina.

La administración concomitante de lacosamida (200, 400 o 600 mg/día) no afectó las concentraciones plasmáticas de lamotrigina en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial.

En un análisis agrupado de datos de tres estudios clínicos controlados con placebo que investigan perampanel como terapia adjunta en pacientes con convulsiones de inicio parcial y tónico-clónicas generalizadas primarias, la dosis de perampanel más alta evaluada (12 mg/día) incrementó la depuración de lamotrigina en menos del 10%.

Aunque cambios en las concentraciones en plasma de otros fármacos antiepilépticos han sido reportados, los estudios con control no mostraron evidencias de que lamotrigina afecte las concentraciones en plasma de fármacos antiepilépticos concomitantes. La evidencia de estudios in vitro indica que lamotrigina no desplaza a otros fármacos antiepilépticos de los sitios de enlace con proteínas.

• Interacciones que involucran a otros agentes psicoactivos (vea Posología y Administración)

Acta No. 15 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de 100 mg/día de LAMICTAL no alteró la farmacocinética del litio luego de 2 g de gluconato de litio anhidro administrados dos veces al día por seis días a 20 sujetos sanos.

Dosis orales múltiples de bupropion no tuvieron efectos estadísticamente significativos sobre la farmacocinética de dosis sencillas de LAMICTAL en 12 sujetos y sólo tuvieron un leve aumento en el ABC del glucurónido de lamotrigina.

Durante un estudio con voluntarios adultos sanos, 15 mg de olanzapina redujeron el ABC y C_{máx} de lamotrigina en un promedio de 24% y 20%, respectivamente. La lamotrigina a 200 mg no afectó la farmacocinética de olanzapina.

Dosis orales múltiples de LAMICTAL, 400 mg al día, no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de una dosis única de 2 mg de risperidona en 14 voluntarios adultos sanos. Después de la administración concomitante de 2 mg de risperidona con lamotrigina, 12 de los 14 voluntarios reportaron somnolencia, en comparación con 1 de 20 cuando se administró risperidona únicamente, y ninguno cuando se administró LAMICTAL únicamente.

En un estudio realizado en 18 pacientes adultos con trastorno bipolar I que recibieron algún régimen establecido de tratamiento con lamotrigina (≥ 100 mg/día), se aumentaron las dosis de aripiprazol de 10 mg/día a un objetivo de 30 mg/día a lo largo de un periodo de 7 días y continuando una vez al día por 7 días adicionales. Se observó una reducción promedio de aproximadamente 10% en la C_{max} y el ABC de lamotrigina.

Los experimentos de inhibición in vitro indicaron que la formación del metabolito principal de la lamotrigina, el 2-N-glucurónido, se vio afectado de forma mínima por la co-incubación con amitriptilina, bupropion, clonazepam, fluoxetina, haloperidol, o lorazepam. Los datos del metabolismo de bufuralol de los microsomas del hígado humano sugieren que la lamotrigina no reduce la eliminación de fármacos eliminados predominantemente por la CYP2D6. Los resultados de experimentos in vitro también sugieren que es improbable que la eliminación de la lamotrigina se vea afectada por clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina o trazodona.

• Interacciones que involucran a los anticonceptivos hormonales

Efecto de los anticonceptivos hormonales en la farmacocinética de lamotrigina

En un estudio con 16 voluntarias, 30 microgramos de etinilestradiol/150 microgramos de levonorgestrel en una píldora anticonceptiva oral combinada, causaron un aumento de aproximadamente el doble en la eliminación de lamotrigina oral, produciendo una reducción promedio de 52% y 39% en el ABC y C_{máx} de lamotrigina, respectivamente. Las concentraciones séricas de lamotrigina aumentaron gradualmente durante el curso de la semana de medicamento inactivo (p.ej., semana "libre de la píldora"), siendo las concentraciones previas a la dosis al final de la semana de medicamento inactivo, en promedio, aproximadamente dos veces más altas que durante la terapia conjunta. – ver Posología y Administración-Recomendaciones Posológicas Generales para LAMICTAL en Poblaciones de Pacientes Especiales (para instrucciones de administración para mujeres que toman anticonceptivos hormonales) y Advertencias y Precauciones – Anticonceptivos Hormonales.

Efecto de lamotrigina sobre la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio con 16 voluntarias, una dosis en estado estable de 300 mg de lamotrigina no tuvo efecto sobre la farmacocinética del componente etinilestradiol de una píldora anticonceptiva oral combinada. Se observó un aumento modesto en la eliminación oral del componente levonorgestrel, que ABC y C_{máx} de levonorgestrel, respectivamente. Durante el estudio, las medidas de FSH, LH y estradiol en suero indicaron alguna pérdida de la supresión de la actividad hormonal ovárica en algunas mujeres, aunque la medida de la progesterona sérica indicó que no hubo evidencia hormonal de la ovulación en ninguna de las 16 pacientes. Se desconoce el impacto de un aumento modesto en la eliminación de levonorgestrel, y el cambio en FSH y LH en suero, sobre la actividad ovárica de ovulación (vea Advertencias y Precauciones). No se han estudiado los efectos de dosis de lamotrigina aparte de 300 mg/día y no se han conducido estudios con otras formulaciones hormonales femeninas.

- Interacciones que involucran a otros medicamentos

En un estudio con 10 voluntarios masculinos, la rifampicina aumentó la eliminación de lamotrigina y disminuyó la semivida de lamotrigina debido a la inducción de las enzimas hepáticas responsables de la glucuronidación. En pacientes que reciben terapia concomitante con rifampicina, se debe usar el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes (vea Posología y Administración).

En un estudio con voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir aproximadamente redujeron a la mitad las concentraciones de lamotrigina en plasma, probablemente por inducción de la glucuronidación. En pacientes que recibían terapia concomitante con lopinavir/ritonavir, el régimen de tratamiento recomendado para lamotrigina e inductores de la glucuronidación concurrentes debe ser usado (vea Posología y Administración).

En un estudio realizado en adultos voluntarios sanos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) redujo el AUC y la C_{max} plasmáticas de lamotrigina (dosis única de 100 mg) en un promedio de 32% y 6%, respectivamente (vea Dosis y Administración – Recomendaciones Generales de Dosificación para LAMICTAL en Poblaciones Especiales de Pacientes).

En un estudio en voluntarios adultos sanos, la administración de 1 g de paracetamol (cuatro veces diariamente) redujo el ABC en plasma y la C_{min} de la lamotrigina en un promedio de 20% y 25%, respectivamente.

Los datos de la evaluación in vitro del efecto de la lamotrigina sobre el OCT 2 demuestran que la lamotrigina, mas no el metabolito glucurónido N(2), es un inhibidor del OCT 2 a concentraciones potencialmente clínicamente relevantes. Estos datos demuestran que la lamotrigina es un inhibidor del OCT 2 con un valor de IC₅₀ de 53.8 µM (vea Advertencias y Precauciones).

- Interacciones involucrando pruebas de laboratorio

Se ha reportado que LAMICTAL interfiere con pruebas rápidas para evaluación de medicamentos en orina, los cuales pueden resultar en lecturas falsas positivas, particularmente para fenciclidina (PCP). Debe usarse métodos químicos alternativos más específicos para confirmar un resultado positivo.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión GDS50/IPI27 de 13 de abril de 2021 y la Información para Precibir versión GDS50/IPI27 de 13 de abril de 2021

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. DYSPORT ® 300 U

Expediente : 20032324
Radicado : 20211107814
Fecha : 02/06/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial contiene 300 U de Complejo de Hemaglutinina Toxina Tipo A de Clostridium Botulinum

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- o Extremidades superiores en adultos
- o Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)
- o Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- o Tortícolis espasmódica
- o Blefaroespasma
- o Espasmo hemifacial
- o Hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidróticos.
- o Hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- o Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
 - o Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa
- En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no está relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de dysport o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o subclínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como dysport®, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo a o b; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport® debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de dysport®.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, dysport® sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores. Dysport® no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, dysport® sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport® sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben dysport®. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalasia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo a. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
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
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión Nov2020 allegado mediante radicado No. 20211107814
- Información para Prescribir versión Nov2020 allegado mediante radicado No. 20211107814

Nuevas indicaciones

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- Extremidades superiores en adultos
- Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)
- Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.
- Extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- Disonía Cervical
- Blefaroespasma
- Espasmo hemifacial
- Hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidróticos.
- Hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no está relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

Nueva dosificación:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para el tratamiento de la espasticidad focal, Dysport también puede ser administrada por profesionales de la salud que hayan recibido la capacitación y la calificación adecuadas de acuerdo con las directrices nacionales.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamientos iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y/o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

Músculo	Dosis recomendada de Dysport (U)	Número de sitios de inyección por musculo
Musculo objetivo primario		
Músculo sóleo	300 - 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Cabeza medial	100 – 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 – 450 U	1 - 3
Músculos distales		
Tibial posterior	100 – 250 U	1 – 3
Flexor digitorum largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis brevis	50 – 100 U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport (ver sección 6.6)

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente Espasticidad focal en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores Dosis totales máximas de Dysport por sesión de tratamiento y tiempos mínimos antes del retratamiento.

Extremidad	Dosis total máxima de Dysport a ser administrada por sesión de tratamiento	Tiempo mínimo antes del retratamiento debe ser considerado
Extremidad inferior único	15 unidades/kg o 1000 unidades*	No antes de las 12 semanas.
Ambas extremidades inferiores	30 unidades/kg o 1000 unidades*	
Extremidad superior único	16 unidades/kg o 640 unidades*	No antes de las 16 semanas.
Ambas extremidades superiores	21 unidades/kg o 840 unidades*	
Extremidades superiores e inferiores	30 unidades/kg o 1000 unidades*	No antes de las 12 - 16 semanas.

* el que sea más bajo

Consulte a continuación la posología completa y el método de administración por indicación de tratamiento.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por músculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por músculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/kg en una sola extremidad inferior o 30 U/kg si ambas extremidades inferiores se inyectan y no exceden 1000 U * Nota: Para el tratamiento concomitante de extremidades superiores e inferiores, la dosis total no debe exceder 30 U/kg o 1000 U *	

*el que sea más bajo

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se retrataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente (ver también sección 6.6).

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes con parálisis cerebral pediátrica, de dos años de edad o mayores

Posología

La dosificación en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y / o el historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, se debe considerar comenzar con una dosis más baja.

La dosis máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento para inyecciones unilaterales de la extremidad superior no debe exceder de 16 U/kg o 640 U, lo que sea menor. Al inyectar bilateralmente, la dosis máxima de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder 21 U / kg u 840 U, la que sea menor.

La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de las extremidades superiores. No se deben administrar más de 0,5 ml de Dysport en un solo sitio de inyección. Consulte la tabla a continuación para la dosis recomendada:

Dosificación de Dysport por músculo para la espasticidad pediátrica de la extremidad superior

Musculo	Rango de Dosis Recomendada por musculo de extremidad superior (U/kg Peso corporal)	Numero de sitios de inyección por musculo
Brachialis	3 a 6 U/kg	Hasta 2
Brachioradialis	1.5 a 3 U/kg	1
Biceps brachii	3 a 6 U/kg	Hasta 2
Pronator teres	1 a 2 U/kg	1
Pronator quadratus	0.5 a 1 U/kg	1
Flexor carpi radialis	2 a 4 U/kg	Hasta 2
Flexor carpi ulnaris	1.5 a 3 U/kg	1
Flexor digitorum profundus	1 a 2 U/kg	1
Flexor digitorum superficialis	1.5 a 3 U/kg	Hasta 4
Flexor pollicis longus	1 a 2 U/kg	1
Flexor pollicis brevis/ opponen s pollicis	0.5 a 1 U/kg	1
Adductor pollicis	0.5 a 1 U/kg	1
Pectoralis major	2.5 a 5 U/kg	Hasta 2
Dosis Total	Hasta 16 U / kg o 640 U * en una sola extremidad superior (y no superior a 21 U / kg u 840 U * si se inyectan ambas extremidades superiores) Nota: Para el tratamiento concomitante de miembros superiores e inferiores, la dosis total no debe exceder 30 U / kg o 1000 U *	

* el que sea más bajo

Aunque la ubicación real de los sitios de inyección puede determinarse mediante palpación, el uso de la técnica guiada de inyección, por ejemplo, electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido es recomendada para apuntar a los sitios de inyección.

El tratamiento repetido con Dysport debe administrarse cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de 16 semanas después de la inyección previa.

La mayoría de los pacientes en el estudio clínico fueron retirados entre 16 y 28 semanas; sin embargo, algunos pacientes tuvieron una respuesta de mayor duración, es decir, 34 semanas o más. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden necesitar alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad de la extremidad superior asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio (0,9% p / v) (ver sección 6.6) y se administra mediante inyección intramuscular como se detalla anteriormente.



Espasticidad focal de extremidades superiores e inferiores en pacientes con parálisis cerebral pediátrica, de dos años de edad o mayores

Posología

Cuando trate la espasticidad combinada superior e inferior en niños de 2 años o mayores, consulte la sección de posología para las indicaciones individuales anteriores. La dosis de Dysport que se inyectará para el tratamiento concomitante no debe exceder una dosis total por sesión de tratamiento de 30 U / kg o 1000 U, la que sea menor.

El retratamiento de las extremidades superiores e inferiores combinadas debe considerarse no antes de una ventana de 12 a 16 semanas después de la sesión de tratamiento anterior. El tiempo óptimo para el retratamiento debe seleccionarse en función del progreso de los individuos y la respuesta al tratamiento.

Forma de administración

Cuando se trate la espasticidad combinada superior e inferior asociada con parálisis cerebral en niños, consulte la sección de método de administración para las indicaciones individuales anteriores.

Distonía Cervical

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- ☐ En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- ☐ Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- ☐ Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- ☐ Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo con la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

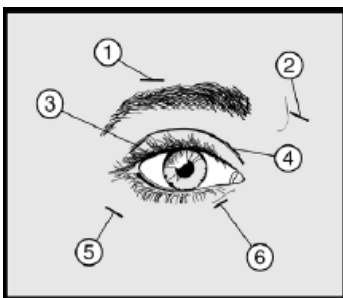
En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6). Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasma esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.



Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o
- hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente, por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6).

Dysport se administra mediante una inyección subcutáneamedial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6).

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

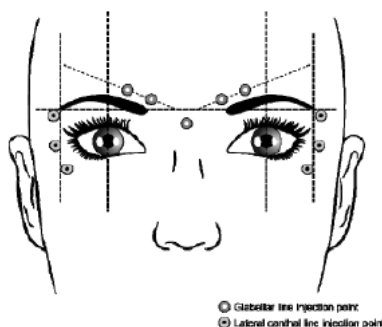
Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

Posología

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación. El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses. Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local. Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceras cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital. La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor superciliar). Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses (ver sección 5.1).

Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba. Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- ☐ Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- ☐ Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6).

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nuevas reacciones adversas:

General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10,000$); Desconocida (no puede ser estimada de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasma, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema)

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
-------------------------------------	------------	---------------------------------

órganos		medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Disfagia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor en la extremidad

* La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Disfagia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (e.j. dolor, eritema, moretones, etc), alteración de la marcha, fatiga.
	Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, Dolor en extremidad
	Poco Frecuente	Mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Enfermedad similar a la influenza, astenia, fatiga, hematomas en el sitio de inyección
	Poco frecuente	Eccema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, erupción en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción

Espasticidad focal de extremidades superiores e inferiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores Al tratar las extremidades superiores e inferiores concomitantemente con Dysport a una dosis total de hasta 30 U/kg o 1000 U, lo que sea inferior, no hay hallazgos de seguridad además de los esperados al tratar solo los músculos de las extremidades superiores o inferiores.

Distonía Cervical

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Disfonía, disnea
	Raro	Aspiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Disfagia, boca seca
	Poco frecuente	Nausea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Debilidad muscular
	Frecuente	Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

		musculoesquelética
	Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.
Blefaroespasmo y espasmo hemifacial

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Paresis facial
	Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares	Muy frecuente	Ptoxis
	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Edema de párpados
	Raro	Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresis facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia de la frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía,
	Raros	Trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido	Poco frecuente	Prurito, rash
subcutáneo	Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad

Líneas cantales laterales moderadas a severas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
	Poco frecuente	Ojo seco
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

Experiencia Post- comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Desconocida	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Hipoestesia

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@biopasgroup.com o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión Nov2020 allegado mediante radicado No. 20211107814**
- **Información para Prescribir versión Nov2020 allegado mediante radicado No. 20211107814**

Nuevas indicaciones

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- **Extremidades superiores en adultos**
- **Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)**

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.
- Extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- Distonía Cervical
- Blefaroespasma
- Espasmo hemifacial
- Hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidróticos.
- Hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no está relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

Nueva dosificación:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para el tratamiento de la espasticidad focal, Dysport también puede ser administrada por profesionales de la salud que hayan recibido la capacitación y la calificación adecuadas de acuerdo con las directrices nacionales.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamientos iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y/o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.

Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

Músculo	Dosis recomendada de Dysport (U)	Número de sitios de inyección por músculo
Músculo objetivo primario		
Músculo sóleo	300 - 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Cabeza medial	100 – 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 – 450 U	1 - 3
Músculos distales		
Tibial posterior	100 – 250 U	1 – 3
Flexor digitorum largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor digitorum brevis	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis largo	50 – 200 U	1 – 2
Flexor hallucis brevis	50 – 100 U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport (ver sección 6.6)

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente Espasticidad focal en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores Dosis totales máximas de Dysport por sesión de tratamiento y tiempos mínimos antes del retratamiento.

Extremidad	Dosis total máxima de Dysport a ser administrada por sesión de tratamiento	Tiempo mínimo antes del retratamiento debe ser considerado
Extremidad inferior único	15 unidades/kg o 1000 unidades*	No antes de las 12 semanas.
Ambas extremidades inferiores	30 unidades/kg o 1000 unidades*	
Extremidad superior único	16 unidades/kg o 640 unidades*	No antes de las 16 semanas.
Ambas extremidades superiores	21 unidades/kg o 840 unidades*	
Extremidades superiores e inferiores	30 unidades/kg o 1000 unidades*	No antes de las 12 - 16 semanas.

* el que sea más bajo

Consulte a continuación la posología completa y el método de administración por indicación de tratamiento.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Músculo	Rango de Dosis recomendada por músculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por músculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/kg en una sola extremidad inferior o 30 U/kg si ambas extremidades inferiores se inyectan y no exceden 1000 U * Nota: Para el tratamiento concomitante de extremidades superiores e inferiores, la dosis total no debe exceder 30 U/kg o 1000 U *	

*el que sea más bajo

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se retrataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente (ver también sección 6.6).

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes con parálisis cerebral pediátrica, de dos años de edad o mayores

Posología

La dosificación en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y / o el historial de eventos adversos con toxinas botulínicas Para iniciar el tratamiento, se debe considerar comenzar con una dosis más baja.

La dosis máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento para inyecciones unilaterales de la extremidad superior no debe exceder de 16 U/kg o 640 U, lo que sea menor. Al inyectar bilateralmente, la dosis máxima de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder 21 U / kg u 840 U, la que sea menor.

La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de las extremidades superiores. No se deben administrar más de 0,5 ml de Dysport en un solo sitio de inyección. Consulte la tabla a continuación para la dosis recomendada:

Dosificación de Dysport por músculo para la espasticidad pediátrica de la extremidad superior

Musculo	Rango de Dosis Recomendada por musculo de extremidad superior (U/kg Peso corporal)	Numero de sitios de inyección por musculo
Brachialis	3 a 6 U/kg	Hasta 2
Brachioradialis	1.5 a 3 U/kg	1
Biceps brachii	3 a 6 U/kg	Hasta 2
Pronator teres	1 a 2 U/kg	1
Pronator quadratus	0.5 a 1 U/kg	1
Flexor carpi radialis	2 a 4 U/kg	Hasta 2
Flexor carpi ulnaris	1.5 a 3 U/kg	1
Flexor digitorum profundus	1 a 2 U/kg	1
Flexor digitorum superficialis	1.5 a 3 U/kg	Hasta 4
Flexor pollicis longus	1 a 2 U/kg	1
Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis	0.5 a 1 U/kg	1
Adductor pollicis	0.5 a 1 U/kg	1
Pectoralis major	2.5 a 5 U/kg	Hasta 2
Dosis Total	Hasta 16 U / kg o 640 U * en una sola extremidad superior (y no superior a 21 U / kg u 840 U * si se inyectan ambas extremidades superiores) Nota: Para el tratamiento concomitante de miembros superiores e inferiores, la dosis total no debe exceder 30 U / kg o 1000 U * * el que sea más bajo	

Aunque la ubicación real de los sitios de inyección puede determinarse mediante palpación, el uso de la técnica guiada de inyección, por ejemplo, electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido es recomendada para apuntar a los sitios de inyección.

El tratamiento repetido con Dysport debe administrarse cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de 16 semanas después de la inyección previa.

La mayoría de los pacientes en el estudio clínico fueron retirados entre 16 y 28 semanas; sin embargo, algunos pacientes tuvieron una respuesta de mayor duración, es decir, 34 semanas o más. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden necesitar alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.



Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad de la extremidad superior asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio (0,9% p / v) (ver sección 6.6) y se administra mediante inyección intramuscular como se detalla anteriormente.

Espasticidad focal de extremidades superiores e inferiores en pacientes con parálisis cerebral pediátrica, de dos años de edad o mayores

Posología

Cuando trate la espasticidad combinada superior e inferior en niños de 2 años o mayores, consulte la sección de posología para las indicaciones individuales anteriores. La dosis de

Dysport que se inyectará para el tratamiento concomitante no debe exceder una dosis total por sesión de tratamiento de 30 U / kg o 1000 U, la que sea menor.

El retratamiento de las extremidades superiores e inferiores combinadas debe considerarse no antes de una ventana de 12 a 16 semanas después de la sesión de tratamiento anterior. El tiempo óptimo para el retratamiento debe seleccionarse en función del progreso de los individuos y la respuesta al tratamiento.

Forma de administración

Cuando se trate la espasticidad combinada superior e inferior asociada con parálisis cerebral en niños, consulte la sección de método de administración para las indicaciones individuales anteriores.

Distonía Cervical

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

☐ En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.

☐ Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo con la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6). Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial:

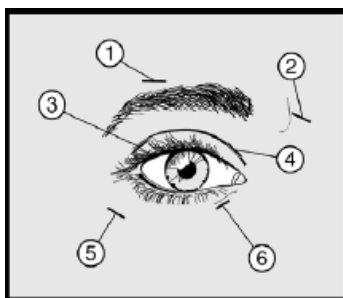
Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasma esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de

80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- ☐ 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- ☐ 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o ☐ hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente, por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6).

Dysport se administra mediante una inyección subcutáneamedial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo.

Hiperhidrosis Axilar

Posología

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200 unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6).

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

Posología

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

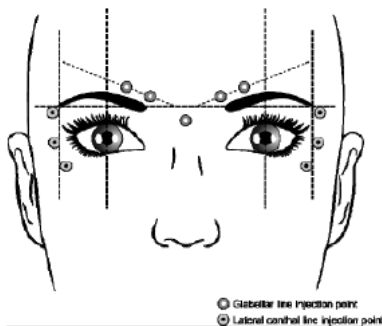
Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceras cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital. La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depresor supercilii). Las inyecciones en el músculo ondulador deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses (ver sección 5.1).

Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

Información General

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- ☐ Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- ☐ Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport (ver sección 6.6).

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Nuevas reacciones adversas:

General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10,000$); Desconocida (no puede ser estimada de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasma, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema)

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Disfagia*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, dolor musculoesquelético o, dolor en la extremidad

* La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Disfagia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (e.j. dolor, eritema, moretones, etc), alteración de la marcha, fatiga.
	Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, Dolor en extremidad
	Poco Frecuente	Mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Enfermedad similar a la influenza, astenia, fatiga, hematomas en el sitio de inyección
	Poco frecuente	Eccema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, erupción en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción

Espasticidad focal de extremidades superiores e inferiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores Al tratar las extremidades superiores e inferiores concomitantemente con Dysport a una dosis total de hasta 30 U/kg o 1000 U, lo que sea inferior, no hay hallazgos de seguridad además de los esperados al tratar solo los músculos de las extremidades superiores o inferiores.

Distonía Cervical

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Disfonía, disnea
	Raro	Aspiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Disfagia, boca seca
	Poco frecuente	Nausea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Debilidad muscular
	Frecuente	Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

		musculoesquelética
	Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.
Blefaroespasmo y espasmo hemifacial

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Paresis facial
	Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares	Muy frecuente	Ptosis
	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Edema de párpados
	Raro	Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresis facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia de la frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía,
	Raros	Trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido	Poco frecuente	Prurito, rash
subcutáneo	Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad

Líneas ctales laterales moderadas a severas

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
	Poco frecuente	Ojo seco
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

Experiencia Post- comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Desconocida	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Hipoestesia

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@biopasgroup.com o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión Nov2020 y la Información para Prescribir versión Nov2020 allegado mediante radicado No. 20211107814.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. EYLIA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVITREA

Expediente : 20039088
Radicado : 20211080798
Fecha : 26/04/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada vial / jeringa contiene 2 mg de Aflibercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Eylia® está indicado para el tratamiento de
- Degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (dmae húmeda)
- Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (ovcr)
- Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (orvr)
- Edema macular diabético (emd)
- Neovascularización coroidea miópica (nvc miópica)

Contraindicaciones:

- Infección ocular o periocular
- Inflamación intraocular activa severa
- Hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de eylia®, se han asociado a endoftalmitis. Siempre que se administre eylia® se debe emplear una técnica de inyección aséptica adecuada. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente.

Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravítrea, incluida eylia®. Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deberá realizar un seguimiento y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto Versión 14 allegado mediante radicado No. 20211080798
- Información para Prescribir Versión 14 allegado mediante radicado No. 20211080798

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

EYLIA® es para inyección intravítrea.

Debe ser administrado únicamente por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

Pauta posológica

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Degeneración macular relacionada a la edad neovascular (húmeda) (DMRE húmeda)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

El tratamiento con EYLIA® se inicia con una inyección mensual (cada cuatro semanas) para tres dosis consecutivas, seguida por una inyección cada 2 meses (8 semanas).

Con base en la valoración del médico de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo de tratamiento podría mantenerse en dos meses o extenderse adicionalmente usando un régimen de administración de “tratar y extender”, aumentando los intervalos entre inyecciones en incrementos de 2 o 4 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente hasta un mínimo de dos meses durante los primeros 12 meses de tratamiento.

No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones. De acuerdo al juicio del médico, la programación de las visitas de monitoreo podría ser más frecuente que la de las visitas de administración de inyecciones.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas).

No se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a 4 meses (16 semanas) entre inyecciones.

Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra una vez al mes (cada 4 semanas) hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales con una diferencia no menor a 4 semanas entre cada una. El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos (régimen de tratar y extender).

Generalmente, el monitoreo se debe efectuar en las visitas de inyección. Durante la extensión del intervalo de tratamiento y hasta que se complete el tratamiento, el cronograma de monitoreo debe ser establecido por el médico responsable del tratamiento en función de la respuesta de cada paciente.

Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Posterior a la inyección inicial, el tratamiento se debe administrar mensualmente (cada 4 semanas) hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales con una diferencia no menor a 4 semanas entre cada una.

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos (régimen de tratar y extender).

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Generalmente, el monitoreo se debe efectuar en las visitas de inyección. Durante la extensión del intervalo de tratamiento y hasta que se complete el tratamiento, el cronograma de monitoreo debe ser establecido por el médico responsable del tratamiento en función de la respuesta de cada paciente.

Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección) administrado por inyección intravítrea mensualmente (una vez cada 4 semanas) durante las primeras 5 dosis consecutivas, seguidas por una inyección cada 2 meses (8 semanas). No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas).

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con EYLIA®, en función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamiento puede ampliarse, como una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando gradualmente los intervalos entre tratamiento para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

Por tanto, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

La dosis recomendada de EYLIA® es una única inyección intravítrea de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución inyectable).

Solo deben administrarse dosis adicionales si los resultados visuales y anatómicos indican que la enfermedad persiste. Las recurrencias se tratan como manifestaciones nuevas de la enfermedad.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal con EYLIA®.

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis con EYLIA® en estos pacientes.

Pacientes geriátricos:

No es necesaria ninguna consideración especial.

Niños y adolescentes:

La seguridad y eficacia de EYLIA® no se ha estudiado en esta población.

Método de administración

Las inyecciones intravítreas deben realizarse conforme a los estándares médicos y los lineamientos aplicables, por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. En general, tienen que garantizarse anestesia y asepsia

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adecuadas, incluyendo microbicidas tópicos de amplio espectro (p. ej., povidona iodada, aplicada en la piel periocular, párpados y superficie ocular). Se recomienda desinfección quirúrgica de las manos, guantes estériles, campos estériles y un blefaróstato estéril (o equivalente).

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, en los pacientes se debe monitorear una posible elevación de la presión intraocular. El monitoreo adecuado puede consistir en un control de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o una tonometría. En caso necesario, debe haber disponible un equipo estéril para paracentesis.

Después de la inyección intravítrea se debe instruir a los pacientes para que informen, inmediatamente, sobre cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento ocular, fotofobia, visión borrosa).

Cada jeringa precargada o vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

La jeringa precargada contiene más de la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección). El volumen excedente debe expulsarse antes de aplicar la inyección (véase la sección “Instrucciones de uso y manejo”).

Para eliminar todas las burbujas y para expulsar el exceso de fármaco, empuje despacio el émbolo hasta alinear el borde de la punta del embolo (no el extremo de la punta) con la línea negra de dosificación en la jeringa (equivalente a 50 microlitros, es decir, 2 mg de aflibercept).

Después de la inyección, cualquier producto no utilizado debe desecharse

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la solicitud presentada por el interesado.

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto Versión 14 allegado mediante radicado No. 20211080798**
- **Información para Prescribir Versión 14 allegado mediante radicado No. 20211080798**

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

EYLIA® es para inyección intravítrea.

Debe ser administrado únicamente por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

Pauta posológica

Degeneración macular relacionada a la edad neovascular (húmeda) (DMRE húmeda)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con EYLIA® se inicia con una inyección mensual (cada cuatro semanas) para tres dosis consecutivas, seguida por una inyección cada 2 meses (8 semanas).

Con base en la valoración del médico de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo de tratamiento podría mantenerse en dos meses o extenderse adicionalmente usando un régimen de administración de “tratar y extender”, aumentando los intervalos entre inyecciones en incrementos de 2 o 4 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente hasta un mínimo de dos meses durante los primeros 12 meses de tratamiento.

No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones. De acuerdo al juicio del médico, la programación de las visitas de monitoreo podría ser más frecuente que la de las visitas de administración de inyecciones.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas).

No se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a 4 meses (16 semanas) entre inyecciones.

Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de afliberceptequivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra una vez al mes (cada 4 semanas) hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales con una diferencia no menor a 4 semanas entre cada una. El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos (régimen de tratar y extender).

Generalmente, el monitoreo se debe efectuar en las visitas de inyección. Durante la extensión del intervalo de tratamiento y hasta que se complete el tratamiento, el cronograma de monitoreo debe ser establecido por el médico responsable del tratamiento en función de la respuesta de cada paciente.

Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Posterior a la inyección inicial, el tratamiento se debe administrar mensualmente (cada 4 semanas) hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales con una diferencia no menor a 4 semanas entre cada una.

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos (régimen de tratar y extender).

Generalmente, el monitoreo se debe efectuar en las visitas de inyección. Durante la extensión del intervalo de tratamiento y hasta que se complete el tratamiento, el



cronograma de monitoreo debe ser establecido por el médico responsable del tratamiento en función de la respuesta de cada paciente.

Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección) administrado por inyección intravítrea mensualmente (una vez cada 4 semanas) durante las primeras 5 dosis consecutivas, seguidas por una inyección cada 2 meses (8 semanas). No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas).

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con EYLIA®, en función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamiento puede ampliarse, como una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando gradualmente los intervalos entre tratamiento para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

Por tanto, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

La dosis recomendada de EYLIA® es una única inyección intravítrea de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución inyectable).

Solo deben administrarse dosis adicionales si los resultados visuales y anatómicos indican que la enfermedad persiste. Las recurrencias se tratan como manifestaciones nuevas de la enfermedad.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal con EYLIA®.

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis con EYLIA® en estos pacientes.

Pacientes geriátricos:

No es necesaria ninguna consideración especial.

Niños y adolescentes:

La seguridad y eficacia de EYLIA® no se ha estudiado en esta población.

Método de administración

Las inyecciones intravítreas deben realizarse conforme a los estándares médicos y los lineamientos aplicables, por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. En general, tienen que garantizarse anestesia y asepsia adecuadas, incluyendo microbicidas tópicos de amplio espectro (p. ej., povidona yodada, aplicada en la piel periorcular, párpados y superficie ocular).

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se recomienda desinfección quirúrgica de las manos, guantes estériles, campos estériles y un blefaróstato estéril (o equivalente).

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, en los pacientes se debe monitorear una posible elevación de la presión intraocular. El monitoreo adecuado puede consistir en un control de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o una tonometría. En caso necesario, debe haber disponible un equipo estéril para paracentesis.

Después de la inyección intravítrea se debe instruir a los pacientes para que informen, inmediatamente, sobre cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento ocular, fotofobia, visión borrosa).

Cada jeringa precargada o vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

La jeringa precargada contiene más de la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección). El volumen excedente debe expulsarse antes de aplicar la inyección (véase la sección “Instrucciones de uso y manejo”).

Para eliminar todas las burbujas y para expulsar el exceso de fármaco, empuje despacio el émbolo hasta alinear el borde de la punta del embolo (no el extremo de la punta) con la línea negra de dosificación en la jeringa (equivalente a 50 microlitros, es decir, 2 mg de aflibercept).

Después de la inyección, cualquier producto no utilizado debe desecharse

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 14 y la información para prescribir Versión 14, allegado mediante radicado No. 20211080798.

3.5.2 IMFINZI 50 mg/ mL CONCENTRACION PARA SOLUCION PARA INFUSION

Expediente : 20143749
Radicado : 20211083388
Fecha : 29/04/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada mL contiene 50mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (CPCNP)

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 ≥ 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Contraindicaciones: (Del Registro)

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.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Doc ID-003822104 V8.0. allegado mediante radicado No. 20211083388
- Información para prescribir IPP clave 1-2021 Doc ID-004465526 V2.0. allegado mediante radicado No. 20211083388

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y modo de administración

La dosis recomendada de IMFINZI depende de la indicación y se presenta en la Tabla 1. IMFINZI se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.

Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
CPCNP localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
CPCP-EE	1500 mg ^a en combinación con quimioterapia ^{b,c} cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido por 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

- a. Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguida por 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.
- b. Administrar IMFINZI previamente a la quimioterapia cuando se administren el mismo día.
- c. Cuando se administre IMFINZI en combinación con quimioterapia, consulte la Información de Prescripción de etopósido y carboplatino o cisplatino para obtener información sobre la dosis.

No se recomienda reducir ni aumentar la dosis de IMFINZI. En general, pause el tratamiento con IMFINZI cuando se presenten reacciones adversas graves inmunomediadas (grado 3). Descontinúe IMFINZI permanentemente si se presentan reacciones adversas inmunomediadas que amenacen la vida (grado 4), reacciones adversas inmunomediadas graves recurrentes (grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día después de 12 semanas de haber iniciado tratamiento con corticosteroides.

Tabla 2 . 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	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de

inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	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 ^c	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		
Hepatitis inmunomediada	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo, tiroiditis	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 ^c	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	
Erupción o dermatitis inmunomediada (Incluyendo penfigoide)	Grado 2 por > 1 semana o grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^c	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^d	Iniciar 1 a 2 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 ^{c,e}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
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	
Miastenia gravis	Grado 3	Suspender la dosis ^c Descontinuar permanentemente si no se resuelve a un Grado menor o igual a 1 dentro de los 30 días siguientes o si aparecen signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de un esquema piramidal.
	Grado 4 o cualquier grado con signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Descontinuar permanentemente	
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Grado 3	Suspender la dosis ^e	Iniciar prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	

- a. Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad.
- b. Tras la mejoría a $\leq$ Grado 1, se debe iniciar y continuar el tratamiento con corticosteroides durante al menos un mes. Considere aumentar la dosis de corticosteroides y/o utilizar inmunosupresores sistémicos adicionales si empeora o no mejora.
- c. Después de la suspensión, IMFINZI puede reanudarse dentro de las 12 semanas si las reacciones adversas han mejorado a $\leq$ Grado 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a $\leq$ 10 mg de prednisona o equivalente al día. IMFINZI debe interrumpirse permanentemente en caso de reacciones adversas recurrentes de grado 3, según proceda.
- d. Si no hay mejoría en los 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, iniciar rápidamente un tratamiento inmunosupresor adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar y continuar la reducción de la dosis de corticosteroides durante al menos un mes, después de lo cual se puede reanudar la administración de IMFINZI basándose en el juicio clínico.
- e. Interrumpir permanentemente IMFINZI si la reacción adversa no se resuelve a $\leq$ Grado 1 en los 30 días siguientes o si hay signos de insuficiencia respiratoria.
- f. Incluye trombocitopenia inmune.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas.

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 descontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis inmunomediada

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis se debe confirmar con imágenes radiográficas y debe descartarse otras infecciones y etiologías relacionadas con la enfermedad.

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del ensayo, se presentó neumonitis, incluyendo neumonitis inmunomediada y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con IMFINZI® frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con IMFINZI® frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®.

Acta No. 15 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis o diarrea.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediadas

Se ha presentado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis inmunomediadas en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento.

Insuficiencia suprarrenal

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada, la cual se puede presentar con cetoacidosis diabética, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo.

Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®.

Erupción inmunomediada

Se presentó erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide), definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®.

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de erupción o dermatitis.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de IMFINZI®, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmunomediadas.

Otras reacciones inmunomediadas son miastenia gravis, miocarditis, miositis, polimiositis y trombocitopenia inmune.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones relacionadas con la infusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión graves en pacientes tratados con IMFINZI®.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Imfinzi® en monoterapia se basa en datos agrupados de 2280 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 10 mg/kg cada 2 semanas, o 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único y evaluable a efectos de la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACF). Sesenta y nueve pacientes (3,0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) contra durvalumab en el 0,5% de los pacientes (12/2280). La presencia de ACF no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la seguridad. El número de pacientes es insuficiente para determinar el efecto de ACF en la eficacia. En base a un análisis PK poblacional, se espera una exposición ligeramente menor en pacientes positivos para ACF; sin embargo, la reducción de la exposición PK es menor del 30% comparado con un paciente típico y no se considera clínicamente relevante.

En el ensayo CASPIAN, de 201 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 1500 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables por la presencia de ACF, 0 (0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. El impacto del análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento sobre la PK, seguridad clínica y eficacia de durvalumab no fue evaluable ya que ninguna muestra de pacientes dio positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

La seguridad de IMFINZI como monoterapia se basa en datos combinados en 3006 pacientes de 9 estudios a través de múltiples tipos de tumor.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (21,5%), diarrea (16,3%) y rash (erupción cutánea) (16,0%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 3 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia. 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 (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100); raro (≥ 1/10,000 a < 1/1000); muy raro (< 1/10,000); no determinado (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con monoterapia de IMFINZI®

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos/ Tos productiva	Muy frecuente	646 (21.5%)	Poco frecuente	11 (0.4%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	114 (3.8%)	Poco frecuente	26 (0.9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3.1%)	Raro	2 (<0.1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0.6%)	Poco frecuente	4 (0.1%)
Trastornos hepato b iliares	Aspartato aminotransferas a aumentada o alanino aminotransferas a aumentada ^b	Frecuente	244 (8.1%)	Frecuente	69 (2.3%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	25 (0.8%)	Poco frecuente	12 (0.4%)
Trastornos gastro b intestinales	Diarrea	Muy frecuente	491 (16.3%)	Poco frecuente	19 (0.6%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	383 (12.7%)	Frecuente	53 (1.8%)

	Colitis ^e	Poco frecuente	28(0.9%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^f	Muy Frecuente	305 (10.1%)	Poco frecuente	5 (0.2%)
	Hipertiroidismo ^g	Frecuente	137 (4.6%)		0
	Tiroiditis ^h	Poco frecuente	23 (0.8%)	Raro	2 (<0.1%)
	Insuficiencia adrenal	Poco frecuente	18 (0.6%)	Raro	3 (<0.1%)
	Hipofisitis/ Hipopituitarismo	Raro	2 (< 0.1%)	Raro	2 (< 0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Diabetes insípida	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sérica aumentada	Frecuente	105 (3.5%)	Raro	3 (<0.1%)
	Disuria	Frecuente	39 (1.3%)		0
	Nefritis ⁱ	Poco frecuente	9 (0.3%)	Raro	2 (< 0.1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash ^j	Muy frecuente	480 (16.0%)	Poco frecuente	18 (0.6%)
	Prurito ^k	Muy frecuente	325 (10.8%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Dermatitis	Poco frecuentes	22 (0.7%)	Rara	2 (< 0.1%)
	Penfigoide ^l	Raro	3 (<0.1%)	NA	0
	Sudores nocturnos	Frecuentes	47 (1.6%)	Raros	1 (< 0.1%)

Trastornos cardíacos	Miocarditis	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	414 (13.8%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Edema periférico ^m	Frecuente	291 (9.7%)	Poco frecuente	9 (0.3%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ⁿ	Muy frecuentes	407 (13.5%)	Poco frecuentes	6 (0.2%)
	Neumonía ^{a,o}	Frecuente	269 (8.9%)	Frecuente	106 (3.5%)
	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2.1%)	NA	0
	Infecciones dentales y de tejido blando oral ^p	Frecuente	50 (1.7%)	Raras	1 (<0.1%)
	Influenza	Frecuente	47 (1.6%)	Rara	2 (<0.1%)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	178 (5.9%)	Rara	2 (<0.1%)
	Miositis	Poco frecuente	6 (0.2%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Polimiositis	No determinad a ^q		No determinad a ^q	5 (0.2%)
Trastornos del sistema nervioso	Miastenia gravis	No determinad a ^r		No determinad a ^r	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia inmune	Rara	2 (<0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^s	Frecuente	49 (1.6%)	Poco frecuente	5 (0.2%)

- 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,hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.
- 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 y enfermedad de Basedow.
- h. Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis, y tiroiditis subaguda.
- i. Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- j. Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.
- k. Incluye prurito generalizado y prurito.
- l. Incluye penfigoide, dermatitis bullosa y penfigus. La frecuencia reportada de estudios clínicos completados y en curso es poco frecuente.
- m. Incluye edema periférico e hinchazón periférico.
- n. Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso peritonsilar, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.
- o. Incluye infección pulmonar, neumonía/neumocistis jirovecii, neumonía, neumonía por cándida, neumonía por legionella, neumonía adenoviral, neumonia bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
- p. Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
- q. 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.
- r. La frecuencia reportada en los estudios clínicos patrocinados por AstraZeneca por fuera del conjunto de datos es rara con ningún evento en un grado > 2.
- s. Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

La Tabla 4 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados para la monoterapia con IMFINZI.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

Alteraciones de laboratorio	n	De cualquier grado	Grado 3 o 4
Alanino aminotransferasa aumentada	2866	813 (28.4%)	69 (2.4%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	2858	891 (31.2%)	102 (3.6%)
Creatinina aumentada	2804	642 (22.9%)	13 (0.5%)
TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial	3006	566 (18.8%)	NA
TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial	3006	545 (18.1%)	NA
≥ LLN en el nivel inicial			

ULN = limite superior normal; LLN = limite inferior normal

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia se basa en datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN (SCLC), y fue consistente con la monoterapia de IMFINZI y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia. Consulte los detalles en el Apéndice.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos que se mencionan a continuación reflejan información sobre reacciones adversas significativas con IMFINZI como monoterapia en el conjunto de datos combinados de seguridad a través de los tipos de tumor (n=3006).

Neumonitis mediada por inmunidad

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió neumonitis inmunomediada en 92 (3,1%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 25 (0,8%) pacientes, Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes, y Grado 5 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 55 días (rango: 2-785 días). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), 2 pacientes también recibieron infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina.

IMFINZI fue descontinuado en 38 pacientes. Ocurrió resolución en 53 pacientes. Se presentó neumonitis inmuno-mediada con mayor frecuencia en pacientes del Estudio PACIFIC que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), comparados con los demás pacientes en la base de datos de seguridad combinados (1,8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC localmente avanzado, no resecable (n = 475 en el brazo IMFINZI®, y n = 234 en el brazo placebo), que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 47 (9.9%) pacientes del grupo tratado con IMFINZI® y 14 (6.0%) pacientes en el grupo placebo, incluyendo Grado 3 en 9 (1.9%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 6 (2,6%) pacientes que recibieron placebo, y Grado 5 en 4 (0,8%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 3 (1,3%) pacientes con placebo. El tiempo promedio hasta el inicio en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 46 días (rango: 2-342 días) vs. 57 días (rango: 26-253 días) en el grupo placebo. En el grupo tratado con IMFINZI®, 30 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y 2 pacientes también recibieron infliximab.

En el grupo placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y un paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Ocurrió resolución en 27 pacientes del grupo tratado con IMFINZI® vs. 6 en el grupo placebo.

Hepatitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hepatitis inmunomediada en 67 (2,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 35 (1,2%) pacientes, Grado 4 en 6 (0,2%) y Grado 5 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue descontinuado en 9 pacientes. Ocurrió resolución en 29 pacientes.

Colitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió colitis inmunomediada o diarrea en 58 (1,9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 9 (0,3%) pacientes y Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de los 58 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un



paciente también recibió tratamiento con infliximab y un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 43 pacientes.

Endocrinopatías inmuno-mediadas

Hipotiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipotiroidismo inmuno-mediado en 245 (8,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para hipotiroidismo inmunomediado seguido por reemplazo hormonal. Ningún paciente discontinuó IMFINZI debido a hipotiroidismo inmuno-mediado. Este fue precedido por hipertiroidismo inmuno-mediado en 20 pacientes o tiroiditis inmuno-mediada en 3 pacientes.

Hipertiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipertiroidismo inmuno-mediado en 50 (1,7%) pacientes, no hubo casos Grado 3 o 4. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron tratamiento médico (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide sistémico (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó IMFINZI debido a hipertiroidismo inmuno-mediado. Ocurrió resolución en 39 pacientes.

Tiroiditis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI ocurrió tiroiditis inmunomediada en 12 (0,4%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (<0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticosteroides a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó IMFINZI debido a tiroiditis inmuno-mediada.

Insuficiencia adrenal inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió insuficiencia adrenal inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 3 (<0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 145.5 días (rango: 20-547 días). Todos los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente discontinuó IMFINZI debido a insuficiencia adrenal inmunomediada. Ocurrió resolución en 3 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada Grado 3 en 1 (0,1%) paciente. Este paciente necesitó tratamiento a largo plazo con insulina e IMFINZI fue discontinuado permanentemente debido a esta reacción adversa.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado en 2 (< 0,1%) pacientes ambos Grado 3. El tiempo promedio hasta el inicio de eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente discontinuó IMFINZI debido a hipofisitis /hipopituitarismo inmuno-mediado.

Nefritis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió nefritis inmunomediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 1 paciente también recibió micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 5 pacientes. Ocurrió resolución en 8 pacientes.

Erupción cutánea inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió erupción cutánea o dermatitis (incluyendo penfigoide) inmuno-mediados en 50 (1,7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 12 (0,4%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 4-333 días). Veinte-cuatro pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI fue discontinuado en 3 pacientes. Ocurrió resolución en 31 pacientes. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes en tratamiento con inhibidores de PD-1. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción o dermatitis y se deben tratar como se recomienda en la posología.

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 49 (1,6%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de Imfinzi, pueden ocurrir otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se han observado en pacientes tratados con Imfinzi en monoterapia: miastenia grave, miocarditis, miositis, polimiositis, meningitis, encefalitis y síndrome de Guillain-Barré. Se han comunicado acontecimientos de pancreatitis en el programa de ensayos clínicos. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas y se deben tratar como se recomienda en la posología.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Doc ID-003822104 V8.0. allegado mediante radicado No. 20211083388**

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Información para prescribir IPP clave 1-2021 Doc ID-004465526 V2.0. allegado mediante radicado No. 20211083388

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y modo de administración

La dosis recomendada de IMFINZI depende de la indicación y se presenta en la Tabla 1. IMFINZI se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.

Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
CPCNP localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
CPCP-EE	1500 mg ^a en combinación con quimioterapia ^{b,c} cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido por 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

- a. Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguida por 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.
- b. Administrar IMFINZI previamente a la quimioterapia cuando se administren el mismo día.
- c. Cuando se administre IMFINZI en combinación con quimioterapia, consulte la Información de Prescripción de etopósido y carboplatino o cisplatino para obtener información sobre la dosis.

No se recomienda reducir ni aumentar la dosis de IMFINZI. En general, pause el tratamiento con IMFINZI cuando se presenten reacciones adversas graves inmunomediadas (grado 3). Descontinúe IMFINZI permanentemente si se presentan reacciones adversas inmunomediadas que amenacen la vida (grado 4), reacciones adversas inmunomediadas graves recurrentes (grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día después de 12 semanas de haber iniciado tratamiento con corticosteroides.

Tabla 2. 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	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de

inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	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 ^c	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		
Hepatitis inmunomediada	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo, tiroiditis	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 ^c	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	
Erupción o dermatitis inmunomediada (Incluyendo penfigoide)	Grado 2 por > 1 semana o grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^c	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^d	Iniciar 1 a 2 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 ^{c,e}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
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	
Miastenia gravis	Grado 3	Suspender la dosis ^c Descontinuar permanentemente si no se resuelve a un Grado menor o igual a 1 dentro de los 30 días siguientes o si aparecen signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de un esquema piramidal.
	Grado 4 o cualquier grado con signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Descontinuar permanentemente	
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Grado 3	Suspender la dosis ^e	Iniciar prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	

- a. Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad.
- b. Tras la mejoría a $\leq$ Grado 1, se debe iniciar y continuar el tratamiento con corticosteroides durante al menos un mes. Considere aumentar la dosis de corticosteroides y/o utilizar inmunosupresores sistémicos adicionales si empeora o no mejora.
- c. Después de la suspensión, IMFINZI puede reanudarse dentro de las 12 semanas si las reacciones adversas han mejorado a $\leq$ Grado 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a $\leq$ 10 mg de prednisona o equivalente al día. IMFINZI debe interrumpirse permanentemente en caso de reacciones adversas recurrentes de grado 3, según proceda.
- d. Si no hay mejoría en los 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, iniciar rápidamente un tratamiento inmunosupresor adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar y continuar la reducción de la dosis de corticosteroides durante al menos un mes, después de lo cual se puede reanudar la administración de IMFINZI basándose en el juicio clínico.
- e. Interrumpir permanentemente IMFINZI si la reacción adversa no se resuelve a $\leq$ Grado 1 en los 30 días siguientes o si hay signos de insuficiencia respiratoria.
- f. Incluye trombocitopenia inmune.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas.

En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis inmunomediada

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis se debe confirmar con imágenes radiográficas y debe descartarse otras infecciones y etiologías relacionadas con la enfermedad.

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes

tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del ensayo, se presentó neumonitis, incluyendo neumonitis inmunomediada y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con IMFINZI® frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con IMFINZI® frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®.

Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis o diarrea.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediadas

Se ha presentado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis inmunomediadas en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento.

Insuficiencia suprarrenal

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada, la cual se puede presentar con cetoacidosis diabética, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo.

Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®.

Erupción inmunomediada

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se presentó erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide), definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®.

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de erupción o dermatitis.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de IMFINZI®, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmunomediadas.

Otras reacciones inmunomediadas son miastenia gravis, miocarditis, miositis, polimiositis y trombocitopenia inmune.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión graves en pacientes tratados con IMFINZI®.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Imfinzi® en monoterapia se basa en datos agrupados de 2280 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 10 mg/kg cada 2 semanas, o 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único y evaluable a efectos de la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACF). Sesenta y nueve pacientes (3,0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) contra durvalumab en el 0,5% de los pacientes (12/2280). La presencia de ACF no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la seguridad. El número de pacientes es insuficiente para determinar el efecto de ACF en la eficacia. En base a un análisis PK poblacional, se espera una exposición ligeramente menor en pacientes positivos para ACF; sin embargo, la reducción de la exposición PK es menor del 30% comparado con un paciente típico y no se considera clínicamente relevante.

En el ensayo CASPIAN, de 201 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 1500 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables por la presencia de ACF, 0 (0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. El impacto del análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento sobre la PK, seguridad clínica y eficacia de durvalumab no fue evaluable ya que ninguna muestra de pacientes dio positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

La seguridad de IMFINZI como monoterapia se basa en datos combinados en 3006 pacientes de 9 estudios a través de múltiples tipos de tumor.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (21,5%), diarrea (16,3%) y rash (erupción cutánea) (16,0%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 3 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia. 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 determinado (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con monoterapia de IMFINZI®

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos/ Tos productiva	Muy frecuente	646 (21.5%)	Poco frecuente	11 (0.4%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	114 (3.8%)	Poco frecuente	26 (0.9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3.1%)	Raro	2 (<0.1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0.6%)	Poco frecuente	4 (0.1%)
Trastornos hepatobiliares	Aspartato aminotransferas a aumentada o alanino aminotransferas a aumentada ^b	Frecuente	244 (8.1%)	Frecuente	69 (2.3%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	25 (0.8%)	Poco frecuente	12 (0.4%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	491 (16.3%)	Poco frecuente	19 (0.6%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	383 (12.7%)	Frecuente	53 (1.8%)

	Colitis ^e	Poco frecuente	28(0.9%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^f	Muy Frecuente	305 (10.1%)	Poco frecuente	5 (0.2%)
	Hipertiroidismo ^g	Frecuente	137 (4.6%)		0
	Tiroiditis ^h	Poco frecuente	23 (0.8%)	Raro	2 (<0.1%)
	Insuficiencia adrenal	Poco frecuente	18 (0.6%)	Raro	3 (<0.1%)
	Hipofisitis/ Hipopituitarismo	Raro	2 (< 0.1%)	Raro	2 (< 0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Diabetes insípida	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sérica aumentada	Frecuente	105 (3.5%)	Raro	3 (<0.1%)
	Disuria	Frecuente	39 (1.3%)		0
	Nefritis ⁱ	Poco frecuente	9 (0.3%)	Raro	2 (< 0.1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash ^j	Muy frecuente	480 (16.0%)	Poco frecuente	18 (0.6%)
	Prurito ^k	Muy frecuente	325 (10.8%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Dermatitis	Poco frecuentes	22 (0.7%)	Rara	2 (< 0.1%)
	Penfigoide ^l	Raro	3 (<0.1%)	NA	0
	Sudores nocturnos	Frecuentes	47 (1.6%)	Raros	1 (< 0.1%)

Trastornos cardíacos	Miocarditis	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	414 (13.8%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Edema periférico ^m	Frecuente	291 (9.7%)	Poco frecuente	9 (0.3%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ⁿ	Muy frecuentes	407 (13.5%)	Poco frecuentes	6 (0.2%)
	Neumonía ^{a,o}	Frecuente	269 (8.9%)	Frecuente	106 (3.5%)
	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2.1%)	NA	0
	Infecciones dentales y de tejido blando oral ^p	Frecuente	50 (1.7%)	Raras	1 (<0.1%)
	Influenza	Frecuente	47 (1.6%)	Rara	2 (<0.1%)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	178 (5.9%)	Rara	2 (<0.1%)
	Miositis	Poco frecuente	6 (0.2%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Polimiositis	No determinad a ^q		No determinad a ^q	5 (0.2%)
Trastornos del sistema nervioso	Miastenia gravis	No determinad a ^r		No determinad a ^r	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia inmune	Rara	2 (<0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
Lesión, intoxicación y complicaciones del	Reacción relacionada con	Frecuente	49 (1.6%)	Poco frecuente	5 (0.2%)
procedimiento	la infusión ^s				

- Incluyendo desenlace fatal.
- Incluye alanino aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.
- Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda,hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.
- Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.
- Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.
- Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.
- Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.
- Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis, y tiroiditis subaguda.
- Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.
- Incluye prurito generalizado y prurito.
- Incluye penfigoide, dermatitis bullosa y penfigus. La frecuencia reportada de estudios clínicos completados y en curso es poco frecuente.
- Incluye edema periférico e hinchazón periférico.
- Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso peritonsilar, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.
- Incluye infección pulmonar, neumonía/neumocistis jirovecii, neumonía, neumonía por cándida, neumonía por legionella, neumonía adenoviral, neumonia bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
- Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
- 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.
- La frecuencia reportada en los estudios clínicos patrocinados por AstraZeneca por fuera del conjunto de datos es rara con ningún evento en un grado > 2.
- Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

La Tabla 4 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados para la monoterapia con IMFINZI.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

Alteraciones de laboratorio	n	De cualquier grado	Grado 3 o 4
Alanino aminotransferasa aumentada	2866	813 (28.4%)	69 (2.4%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	2858	891 (31.2%)	102 (3.6%)
Creatinina aumentada	2804	642 (22.9%)	13 (0.5%)
TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial	3006	566 (18.8%)	NA
TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial	3006	545 (18.1%)	NA
≥ LLN en el nivel inicial			

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia se basa en datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN (SCLC), y fue consistente con la monoterapia de IMFINZI y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia. Consulte los detalles en el Apéndice.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos que se mencionan a continuación reflejan información sobre reacciones adversas

significativas con IMFINZI como monoterapia en el conjunto de datos combinados de seguridad a través de los tipos de tumor (n=3006).

Neumonitis mediada por inmunidad

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió neumonitis inmunomediada en 92 (3,1%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 25 (0,8%) pacientes, Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes, y Grado 5 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 55 días (rango: 2-785 días). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), 2 pacientes también recibieron infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina.

IMFINZI fue discontinuado en 38 pacientes. Ocurrió resolución en 53 pacientes. Se presentó neumonitis inmuno-mediada con mayor frecuencia en pacientes del Estudio PACIFIC que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1

a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), comparados con los demás pacientes en la base de datos de seguridad combinados (1,8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC localmente avanzado, no resecable (n =

475 en el brazo IMFINZI®, y n = 234 en el brazo placebo), que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 47 (9.9%) pacientes del grupo tratado con

IMFINZI® y 14 (6.0%) pacientes en el grupo placebo, incluyendo Grado 3 en 9 (1.9%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 6 (2,6%) pacientes que recibieron placebo, y Grado 5 en 4 (0,8%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 3 (1,3%) pacientes con placebo. El tiempo promedio hasta el inicio en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 46 días (rango: 2-342 días) vs. 57 días (rango: 26-253 días) en el grupo placebo. En el grupo tratado con IMFINZI®, 30 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y 2 pacientes también recibieron infliximab.

En el grupo placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y un paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Ocurrió resolución en 27 pacientes del grupo tratado con IMFINZI® vs. 6 en el grupo placebo.

Hepatitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hepatitis inmunomediada en 67 (2,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 35 (1,2%) pacientes, Grado 4 en 6 (0,2%) y Grado 5 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



9 pacientes. Ocurrió resolución en 29 pacientes.

Colitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió colitis inmunomediada o diarrea en 58 (1,9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 9 (0,3%) pacientes y Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de los 58 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab y un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 43 pacientes.

Endocrinopatías inmuno-mediadas

Hipotiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipotiroidismo inmuno-mediado en 245 (8,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para hipotiroidismo inmunomediado seguido por reemplazo hormonal. Ningún paciente discontinuó IMFINZI debido a hipotiroidismo inmuno-mediado. Este fue precedido por hipertiroidismo inmuno-mediado en 20 pacientes o tiroiditis inmuno-mediada en 3 pacientes.

Hipertiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipertiroidismo inmuno-mediado en 50 (1,7%) pacientes, no hubo casos Grado 3 o 4. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron tratamiento médico (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide sistémico (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó IMFINZI debido a hipertiroidismo inmuno-mediado. Ocurrió resolución en 39 pacientes.

Tiroiditis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI ocurrió tiroiditis inmunomediada en 12 (0,4%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (<0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticosteroides a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó IMFINZI debido a tiroiditis inmuno-mediada.

Insuficiencia adrenal inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió insuficiencia adrenal inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 3 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 145.5 días (rango: 20-547 días). Todos los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes



recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente discontinuó IMFINZI debido a insuficiencia adrenal inmunomediada. Ocurrió resolución en 3 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada Grado 3 en 1 (0,1%) paciente. Este paciente necesitó tratamiento a largo plazo con insulina e IMFINZI fue discontinuado permanentemente debido a esta reacción adversa.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado en 2 (< 0,1%) pacientes ambos Grado 3. El tiempo promedio hasta el inicio de eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente discontinuó IMFINZI debido a hipofisitis /hipopituitarismo inmuno-mediado.

Nefritis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió nefritis inmunomediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 1 paciente también recibió micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 5 pacientes. Ocurrió resolución en 8 pacientes.

Erupción cutánea inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió erupción cutánea o dermatitis (incluyendo penfigoide) inmuno-mediados en 50 (1,7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 12 (0,4%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 4-333 días). Veinte-cuatro pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI fue discontinuado en 3 pacientes. Ocurrió resolución en 31 pacientes. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes en tratamiento con inhibidores de PD-1. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción o dermatitis y se deben tratar como se recomienda en la posología.

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 49 (1,6%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de Imfinzi, pueden ocurrir otras posibles reacciones adversas

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunomediadas. Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se han observado en pacientes tratados con Imfinzi en monoterapia: miastenia grave, miocarditis, miositis, polimiositis, meningitis, encefalitis y síndrome de Guillain-Barré. Se han comunicado acontecimientos de pancreatitis en el programa de ensayos clínicos. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas y se deben tratar como se recomienda en la posología.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Doc ID-003822104 V8.0. y la información para prescribir clave 1-2021 Doc ID-004465526 V2.0. allegado mediante radicado No. 20211083388

Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.5.3 VECTIBIX® 20 MG/ ML

Expediente : 20025916
Radicado : 20211101522
Fecha : 25/05/2021
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 20 mg de Panitumumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Para ser usado en terapia combinada de quimioterapia, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresa egfr con ras no mutado (tipo silvestre), de primera línea o después de falla de regímenes de quimioterapia que contienen fluoropiridina, oxaliplatino e irinotecan.

Se recomienda que todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, que pueden recibir tratamiento anti-efgr (panitumumab), se realicen pruebas para detectar mutaciones del gen ras (kras y nras). El estado mutacional debe determinarse en un laboratorio experimentado con métodos de análisis validados para la detección de mutaciones kras (exones 2, 3 y 4) y nras (exones 2, 3 y 4). Si el tumor muestra una forma mutada de dicho gen, se contraindica el uso de panitumumab en combinación con oxaliplatino.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas o con riesgo de muerte a panitumumab o a alguno de los excipientes.

Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.

La combinación de panitumumab con quimioterapia que contenga oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico ras mutado o para los que se desconoce el estado ras.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Advertencias

Toxicidad dermatológica y del tejido blando

Las reacciones dermatológicas relacionadas, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (egfr), se experimentan en casi todos los pacientes (aproximadamente 94%) tratados con vectibix, la mayoría son leves a moderadas en su naturaleza. Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas grado 3 (nci-ctc/ctcae) o mayores, o que se consideran intolerables, se recomienda una modificación en la dosis (ver dosis y administración).

En los estudios clínicos, posteriormente al desarrollo de reacciones dermatológicas severas (incluida estomatitis), se informaron complicaciones de infecciones incluida la sepsis, que en casos aislados puede llevar a la muerte, y abscesos locales que requieren incisiones o drenaje. Los pacientes que tienen toxicidades dermatológicas o del tejido blando severas o que desarrollan reacciones que empeoran mientras reciben vectibix deben ser monitoreados debido a secuelas inflamatorias o infecciosas (incluida la celulitis) y se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento adecuado. Se han observado complicaciones infecciosas con riesgo de muerte y fatales, incluidos los eventos de fascitis necrotizante y/o sepsis en pacientes tratados con vectibix. En la etapa de post-comercialización se han reportado casos raros de síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con vectibix. Se debe suspender o discontinuar vectibix en caso de toxicidad dermatológica o del tejido blando asociada a complicaciones inflamatorias o infecciosas severas o con riesgo de muerte.

El tratamiento de las reacciones dermatológicas debe basarse en la severidad y puede incluir un humectante, protector solar (fps > 15 uva y uvb), y crema tópica esteroide (con hidrocortisona no mayor al 1%) aplicados en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales. También se recomienda a los pacientes que experimenten toxicidades dermatológicas/rash, que utilicen protector solar y sombreros y limiten su exposición al sol, ya que el sol puede exacerbar cualquier reacción de la piel que pudiera ocurrir.

El tratamiento proactivo de la piel que incluye un humectante, protector solar (fps > 15 uva y uvb), y crema tópica esteroide (con hidrocortisona no mayor al 1%) y un antibiótico oral (p.ej., doxiciclina) podría ser útil para controlar las reacciones dermatológicas. A los pacientes se les debe advertir para que se apliquen humectante y protector solar en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las mañanas durante el tratamiento, y se apliquen el esteroide tópico en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las noches durante el tratamiento.

Complicaciones pulmonares

Los pacientes con antecedentes, o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos. Se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial (epi) fatal y no fatal con inhibidores egfr, incluido vectibix. En el evento de comienzo agudo o en síntomas pulmonares que empeoran, se debe interrumpir el tratamiento con vectibix y se debe realizar una rápida investigación de estos síntomas. Si se diagnostica epi, vectibix, se debe discontinuar permanentemente y el paciente se debe tratar de forma adecuada. En los pacientes con antecedentes o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, se deben considerar cuidadosamente los beneficios de la terapia con vectibix versus el riesgo de complicaciones pulmonares.

Trastornos de los electrolitos

Se ha observado en algunos pacientes una disminución progresiva de los niveles de magnesio en sangre que resultan en hipomagnesemia severa (grado 4). Los pacientes deben ser monitoreados periódicamente por hipomagnesemia e hipocalcemia acompañante, antes de comenzar el tratamiento con vectibix, y de ahí en adelante de forma

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periódica y hasta 8 semanas luego de completar el tratamiento (ver reacciones adversas). Se recomienda suplementar el magnesio, según corresponda. También se han observado otros trastornos de los electrolitos, incluida la hipocalcemia. También se recomienda el monitoreo, como se menciona anteriormente, y la suplementación de estos electrolitos.

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios clínicos de ccrm en monoterapia o terapia combinada ($n = 2.224$), las reacciones relacionadas con la infusión (que suceden dentro de las 24 horas de cualquier infusión) se informaron en aproximadamente 5% de los pacientes tratados con vectibix, de las cuales 1% eran severas (nci-ctc grado 3 y grado 4).

Dentro del contexto de post-comercialización, se han informado serias reacciones relacionadas con la infusión, en las que están incluidos los informes raros de post-comercialización con un resultado fatal. Si aparece una reacción severa o con riesgo de muerte durante la infusión o en cualquier momento después de la misma [p.ej., presencia de broncoespasmo, angioedema, hipotensión, necesidad de medicación parenteral o anafilaxis], vectibix deberá discontinuarse permanentemente (ver las secciones de reacciones adversas y contraindicaciones).

En pacientes que experimentan reacciones leves a moderadas (ctcae grados 1 y 2) que se relacionan con la infusión, se debe reducir la velocidad de infusión. Se recomienda mantener esta velocidad de infusión baja en todas las infusiones posteriores.

Se han informado reacciones por hipersensibilidad que ocurren pasadas las 24 horas posteriores a la infusión, en las que se incluye un caso fatal de angioedema que sucedió pasadas las 24 horas de la infusión. Se les debe informar a los pacientes acerca de la posibilidad de una reacción de inicio tardío y se los debe instruir para contactar al médico si aparecen síntomas de una reacción por hipersensibilidad.

Toxicidades oculares

Se han informado con poca frecuencia casos serios de queratitis y queratitis ulcerosa en los estudios post-comercialización. Los pacientes que presenten signos y síntomas agudos o empeoramiento de los mismos, que sugieran queratitis tales como:

Inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos rojos, deben ser remitidos rápidamente a un especialista en oftalmología.

Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerosa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con vectibix. Si se diagnostica queratitis, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento.

Vectibix debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerosa u ojo seco severo. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración.

Precauciones

Análisis del ras

El estado mutacional del ras debe determinarse en un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado (ver contraindicaciones).

Otras precauciones

Este producto farmacéutico contiene 0,150 mmol de sodio (que son 3,45 mg de sodio) por ml de concentrado. Este punto lo deben tener en cuenta los pacientes que están haciendo una dieta con control de sodio.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vectibix en combinación con quimioterapia de irinotecan, 5-fluorouracilo en bolo y leucovorina (ifl)

Los pacientes que recibían vectibix en combinación con el régimen ifl [5-fluorouracil en bolo (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecan (125 mg/m²)] experimentaron una incidencia alta de diarrea severa. Por lo tanto, la administración de vectibix en combinación con ifl debe evitarse.

Vectibix en combinación con regímenes de quimioterapia y bevacizumab un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de 1.053 pacientes evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab y regímenes quimioterapéuticos que contienen oxaliplatino o irinotecan con y sin vectibix en el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico.

En ambos grupos de tratamiento de quimioterapia, se observó más toxicidad en el grupo de vectibix, manifestándose como una incidencia mayor de grado 3 y eventos adversos más frecuentes, una incidencia mayor de eventos adversos serios, y más muertes en general en relación con el grupo de control. Se observaron tendencias similares de seguridad para los grupos de tratamiento con oxaliplatino e irinotecan por separado.

Se experimentaron eventos adversos serios en un 59% en el grupo de vectibix versus un 37% en el grupo de control, con incidencias más altas en el grupo de vectibix de deshidratación, diarrea, embolia pulmonar, náuseas y vómito. Las infecciones serias en general demostraron una diferencia en el tratamiento (15% versus 9%); sin embargo, no ocurrió ninguna infección específica de ningún tipo en una alta frecuencia. El 19% de los pacientes que recibían vectibix experimentaron un evento serio que fue considerado como relacionado a vectibix, y los más comunes fueron diarrea, deshidratación y vómito.

Este estudio no demostró una mejora en la sobrevida libre de progresión (criterio de valoración primario) al agregar vectibix a la quimioterapia basada en bevacizumab y oxaliplatino. No está indicado agregar vectibix a la combinación de bevacizumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer metastático colorrectal.

Vectibix en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con ccrm con ras mutado o para quienes el estado del tumor ras es desconocido no se debe administrar vectibix en combinación con quimioterapia que contiene oxaliplatino a pacientes con ccrm con tumores ras mutados o para quienes el estado del tumor ras es desconocido (ver contraindicaciones). En el análisis primario de un estudio (n = 1.183; 656 sujetos con kras [exón 2] del tipo silvestre y 440 sujetos con tumores kras mutados) que evaluaba vectibix en combinación con 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (folfox) en comparación con folfox solo como terapia de primera línea para ccrm, se observó una sobrevida libre de progresión (slp) y un tiempo de sobrevida global (sg) disminuido en pacientes con tumores kras mutados que recibieron vectibix y folfox (n = 221) versus folfox solo (n = 219).

Un análisis predefinido, retrospectivo de un subgrupo de 641 pacientes de los 656 pacientes con tumores kras (exón 2) del tipo silvestre de este estudio identificó mutaciones adicionales de ras (kras [exones 3 y 4] o nras [exones 2, 3, 4]) en el 17% (n = 108) de los pacientes. Se observó una reducción de slp y sg en pacientes con tumores ras mutados que recibieron vectibix y folfox (n = 51) versus folfox solo (n = 57).

También se observó una tendencia hacia un tiempo de sobrevida global acortado en la población con ccrm con kras mutado.

Los pacientes con estado funcional según el eastern cooperative oncology group 2 (ecog 2) con vectibix en combinación con quimioterapia en un estudio de fase 3 (n = 1.183; 656 pacientes con kras del tipo silvestre y 440 pacientes con ccrm kras mutado) que evaluaba

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vectibix en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (folfox) en comparación con folfox solo como terapia de primera línea, se observó que en los pacientes con ccrm kras tipo silvestre con estado funcional ecog 2 (eastern cooperative oncology group 2) (n = 37; n = 19 [vectibix más folfox], n = 18 [folfox solo]) había aumentado la toxicidad y presentaban disminución significativa de la sobrevida libre de progresión (slp) y sobrevida global (sg) en relación con el estado funcional ecog 0 o 1 (n = 611). En pacientes con ccrm kras tipo silvestre, los eventos adversos con una diferencia > 20% entre los brazos de tratamiento en cada grupo ecog, y una diferencia > 5% entre los grupos ecog en el brazo de vectibix más folfox fueron hipomagnesemia, hipocalemia, anemia y pérdida de peso. Se observaron hallazgos similares de seguridad en los pacientes con ccrm ras tipo silvestre. Para los pacientes con un estado funcional ecog 2, se recomienda una evaluación riesgo-beneficio previa al comienzo de vectibix en combinación con quimioterapia para el tratamiento de ccrm.

Falla renal aguda

Se ha observado falla renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea severa y deshidratación.

Interacciones

Los datos de un estudio de interacción que involucró vectibix e irinotecan en pacientes con ccrm indicaron que la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo, sn- 38, no se alteran cuando se co-administran los fármacos. Los resultados de una comparación de estudios cruzados indicaron que los regímenes que contienen irinotecan (ifl o folfiri) no tienen efecto sobre la farmacocinética de panitumumab.

No se debe administrar vectibix en combinación con quimioterapia ifl o con quimioterapia que contiene bevacizumab. Se observó una gran incidencia de diarrea severa cuando se administró vectibix en combinación con ifl, y una toxicidad y muertes en aumento cuando vectibix se combinó con bevacizumab y quimioterapia. La combinación de vectibix con quimioterapia basada en oxaliplatino está contraindicada para pacientes con cáncer colorrectal metastático ras mutado o para los que el estado ras es desconocido. Se observó una disminución de la sobrevida libre de progresión y un tiempo de sobrevida global en un estudio clínico en sujetos con tumores ras mutados que recibieron vectibix y folfox.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Si los pacientes experimentan síntomas relacionados con el tratamiento que afectan su visión y/o la capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o utilicen máquinas o hasta que el efecto disminuya.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de panitumumab.

No hay datos disponibles del efecto de vectibix sobre la fertilidad humana. No se llevaron a cabo estudios formales de fertilidad masculina; sin embargo, la evaluación microscópica de los órganos de reproducción masculinos de estudios de toxicidad por dosis repetidas en monos cynomolgus en dosis de hasta aproximadamente 5 veces la dosis humana en una base de mg/kg no reveló diferencias en comparación con los monos macho control. Los estudios de fertilidad que se llevaron a cabo en monos cynomolgus hembras mostraron que panitumumab podría provocar un ciclo menstrual prolongado y/o amenorrea e índice de embarazo reducido que ocurrió en todas las dosis evaluadas.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 9 de Abril del 2021 allegado mediante radicado No. 20211101522
- Información para prescribir versión 9 de Abril del 2021 allegado mediante radicado No. 20211101522

Nueva dosificación / grupo etario:

Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años de edad.

El tratamiento de Vectibix debe estar supervisado por un médico experimentado en el uso de la terapia anticancerosa.

La dosis recomendada de Vectibix es 6 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada dos semanas.

La dosis debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Ver Método de administración para tiempos de infusión.

Una reducción en la velocidad de infusión de Vectibix podría ser necesaria en los casos que surjan reacciones relacionadas con la infusión (ver Advertencias y Método de administración).

Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o mayor, o que se consideran intolerables (ver Advertencias), se recomiendan las siguientes modificaciones de dosis:

Aparición de síntoma(s) en la piel: ≥ grado 3 ¹	Administración de Vectibix	Resultado	Regulación de la dosis
Aparición inicial	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 100% de la dosis original
		Sin mejoría	Discontinuar
Segunda aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 80% de la dosis original
		Sin mejoría	Discontinuar
Tercera aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 60% de la dosis original
		Sin mejoría	Discontinuar
Cuarta aparición	Discontinuar	-	-

¹ Mayor o igual a grado 3 se define como severo o que ponga en riesgo la vida.

- Método de administración

Vectibix se debe administrar como una infusión intravenosa (IV) a través de una bomba de infusión.



Antes de la infusión, Vectibix debe diluirse en una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/mL.

Vectibix se debe administrar utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 o 0,22 micrómetros dispuesto en línea, a través de una vía periférica o de un catéter permanente. El tiempo de infusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Si la primera infusión es tolerada, entonces las siguientes infusiones pueden administrarse durante 30 a 60 minutos. Las dosis superiores a los 1.000 mg se deben infundir durante aproximadamente 90 minutos.

La vía de infusión se debe purgar con solución de cloruro de sodio antes y después de la administración de Vectibix para evitar la mezcla con otros productos medicinales o soluciones IV.

No se debe administrar vectibix como inyección iv directa o en bolo.

Vectibix debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. La solución debe ser incolora y puede contener partículas proteínicas visibles translúcidas a blancas, amorfas (las cuales serán removidas por filtración en línea). No administre Vectibix si su apariencia no es como fue descrito.

No usar una aguja hipodérmica con un calibre menor a 21 gauge para retirar la cantidad necesaria de Vectibix para una dosis de 6 mg/kg. No use dispositivos libres de aguja (p.ej., adaptadores de vial) para retirar el contenido del frasco ampolla.

Previo a la administración, Vectibix debe diluirse en cloruro de sodio al 0,9% por un profesional de la salud usando una técnica aséptica. Diluir a una concentración máxima de ≤ 10 mg/mL y un volumen total de 100 mL. Las dosis mayores a los 1.000 mg se deben diluir en 150 mL con una inyección de cloruro de sodio al 0,9%. La solución diluida se debe mezclar invirtiendo suavemente el frasco. NO AGITAR.

No se han observado incompatibilidades entre Vectibix y cloruro de sodio al 0,9% en bolsas de cloruro de polivinilo o bolsas de poliolefina.

Descarte el frasco ampolla y cualquier líquido remanente después de su uso único.

Cualquier producto sin utilizar o material residual se debe desechar de acuerdo con los requerimientos locales.

- Poblaciones especiales

La seguridad y eficacia de Vectibix aún no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

No existen datos clínicos para dar soporte al ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada. No se observaron diferencias generales en los estudios clínicos con monoterapia de Vectibix con respecto a la seguridad y eficacia entre pacientes de 65 años o más y pacientes jóvenes. Sin embargo, se informó un número aumentado de reacciones adversas serias en pacientes de edad avanzada tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia basada en irinotecan u oxaliplatino en comparación con quimioterapia sola.

No existe un uso relevante de Vectibix en la población pediátrica en el tratamiento de indicación de cáncer colorrectal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

- Toxicidad dermatológica y del tejido blando

Las reacciones dermatológicas relacionadas, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se experimentan en casi todos los pacientes (aproximadamente 94%) tratados con Vectibix. Se reportaron reacciones cutáneas graves (NCI-CTC grado 3) en el 23% y reacciones cutáneas que ponen en peligro la vida (NCI-CTC grado 4) en < 1% de los pacientes que recibieron monoterapia de Vectibix en combinación con quimioterapia (n = 2.224) (ver Reacciones adversas). Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas grado 3 (CTCAE v 4.0) o mayores, o que se consideran intolerables, ver las recomendaciones de ajuste de dosis en Dosis y administración.

En los estudios clínicos, posteriormente al desarrollo de reacciones dermatológicas severas (incluida estomatitis), se informaron complicaciones de infecciones incluida la sepsis, que en casos aislados puede llevar a la muerte, y abscesos locales que requieren incisiones o drenaje. Los pacientes que tienen toxicidades dermatológicas o del tejido blando severas o que desarrollan reacciones que empeoran mientras reciben Vectibix deben ser monitoreados debido a secuelas inflamatorias o infecciosas (incluida la celulitis) y se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento adecuado. Se han observado complicaciones infecciosas con riesgo de muerte y fatales, incluidos los eventos de fascitis necrotizante y/o sepsis en pacientes tratados con Vectibix. En la etapa de post-comercialización se han reportado casos raros de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con Vectibix. Se debe suspender o discontinuar Vectibix en caso de toxicidad dermatológica o del tejido blando asociada a complicaciones inflamatorias o infecciosas severas o con riesgo de muerte.

El tratamiento y manejo de las reacciones dermatológicas debe basarse en la severidad y puede incluir un humectante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y crema tópica esteroide (con hidrocortisona no mayor al 1%) aplicados en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales (p. ej., doxiciclina). También se recomienda a los pacientes que experimenten toxicidades dermatológicas/rash, que utilicen protector solar y sombreros y limiten su exposición al sol, ya que el sol puede exacerbar cualquier reacción de la piel que pudiera ocurrir. A los pacientes se les debe advertir para que se apliquen humectante y protector solar en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las mañanas durante el tratamiento, y se apliquen el esteroide tópico en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las noches durante el tratamiento.

Complicaciones pulmonares

Los pacientes con antecedentes, o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos. Se han observado casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) fatal y no fatal con inhibidores EGFR, incluido Vectibix. En el evento de comienzo agudo o en síntomas pulmonares que empeoran, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y se debe realizar una rápida investigación de estos síntomas. Si se diagnostica EPI, Vectibix, se debe discontinuar permanentemente y el paciente se debe tratar de forma adecuada. En los pacientes con antecedentes o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, se deben considerar cuidadosamente los beneficios de la terapia con Vectibix versus el riesgo de complicaciones pulmonares.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de los electrolitos

Se ha observado en algunos pacientes una disminución progresiva de los niveles de magnesio en sangre que resultan en hipomagnesemia severa (grado 4). Los pacientes deben ser monitoreados periódicamente por hipomagnesemia e hipocalcemia acompañante, antes de comenzar el tratamiento con Vectibix, y de ahí en adelante de forma periódica y hasta 8 semanas luego de completar el tratamiento (ver Reacciones adversas). Se recomienda suplementar el magnesio, según corresponda.

También se han observado otros trastornos de los electrolitos, incluida la hipocalemia. También se recomienda el monitoreo, como se menciona anteriormente, y la suplementación de estos electrolitos.

- Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios clínicos de CCRm en monoterapia o terapia combinada (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la infusión (que suceden dentro de las 24 horas de cualquier infusión) se informaron en los pacientes tratados con Vectibix, incluidas reacciones graves relacionadas con la infusión (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Dentro del contexto de post-comercialización, se han informado serias reacciones relacionadas con la infusión, en las que están incluidos los informes raros de post-comercialización con un resultado fatal. Si aparece una reacción severa o con riesgo de muerte durante la infusión o en cualquier momento después de la misma [p.ej., presencia de broncoespasmo, angioedema, hipotensión, necesidad de medicación parenteral o anafilaxis], Vectibix deberá discontinuarse permanentemente (ver las secciones de Reacciones adversas y Contraindicaciones).

En pacientes que experimentan reacciones leves a moderadas (CTCAE grados 1 y 2) que se relacionan con la infusión, se debe reducir la velocidad de infusión. Se recomienda mantener esta velocidad de infusión baja en todas las infusiones posteriores.

Se han informado reacciones por hipersensibilidad que ocurren pasadas las 24 horas posteriores a la infusión, en las que se incluye un caso fatal de angioedema que sucedió pasadas las 24 horas de la infusión. Se les debe informar a los pacientes acerca de la posibilidad de una reacción de inicio tardío y se los debe instruir para contactar al médico si aparecen síntomas de una reacción por hipersensibilidad.

- Toxicidades oculares

Se han informado casos serios de queratitis, queratitis ulcerativa y perforación corneal. Los pacientes que presenten signos y síntomas agudos o empeoramiento de los mismos, que sugieran queratitis tales como: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos rojos, deben ser remitidos rápidamente a un especialista en oftalmología.

Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Vectibix. Si se diagnostica queratitis, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento.

Vectibix debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco severo. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración.

Precauciones

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Análisis del RAS

El estado mutacional del RAS debe determinarse en un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado (ver Contraindicaciones).

Advertencias de excipientes

Este medicamento contiene 3,45 mg de sodio por mL, equivalente al 0,017% de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Vectibix en combinación con quimioterapia de irinotecan, 5-fluorouracilo en bolo y leucovorina (IFL)

Los pacientes que recibían Vectibix en combinación con el régimen IFL [5-fluorouracil en bolo (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecan (125 mg/m²)] experimentaron una incidencia alta de diarrea severa. Por lo tanto, la administración de Vectibix en combinación con IFL debe evitarse.

Vectibix en combinación con regímenes de quimioterapia y bevacizumab

Un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de 1.053 pacientes evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab y regímenes quimioterapéuticos que contienen oxaliplatino o irinotecan con y sin Vectibix en el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastático.

En ambos grupos de tratamiento de quimioterapia, se observó más toxicidad en el grupo de Vectibix, manifestándose como una incidencia mayor de grado 3 y eventos adversos más frecuentes, una incidencia mayor de eventos adversos serios, y más muertes en general en relación con el grupo de control. Se observaron tendencias similares de seguridad para los grupos de tratamiento con oxaliplatino e irinotecan por separado.

Se experimentaron eventos adversos serios en un 59% en el grupo de Vectibix versus un 37% en el grupo de control, con incidencias más altas en el grupo de Vectibix de deshidratación, diarrea, embolia pulmonar, náuseas y vómito. Las infecciones serias en general demostraron una diferencia en el tratamiento (15% versus 9%); sin embargo, no ocurrió ninguna infección específica de ningún tipo en una alta frecuencia. El 19% de los pacientes que recibían Vectibix experimentaron un evento serio que fue considerado como relacionado a Vectibix, los más comunes fueron diarrea, deshidratación y vómito.

Este estudio no demostró una mejora en la sobrevida libre de progresión (criterio de valoración primario) al agregar Vectibix a la quimioterapia basada en bevacizumab y oxaliplatino. No está indicado agregar Vectibix a la combinación de bevacizumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer metastático colorrectal.

Vectibix en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con CCRm con RAS mutado o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia que contiene oxaliplatino a pacientes con CCRm con tumores RAS mutados o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido (ver Contraindicaciones). En el análisis primario de un estudio (n = 1.183, 656 sujetos con KRAS [exón 2] del tipo silvestre y 440 sujetos con tumores KRAS mutados) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea para CCRm, se observó una sobrevida libre de progresión (SLP) y un tiempo de sobrevida global (SG) disminuido en pacientes con tumores KRAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX (n = 221) versus FOLFOX solo (n = 219). También se observó una tendencia hacia la reducción del tiempo de sobrevida global en la población con CCRm con KRAS mutado.

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un análisis predefinido, retrospectivo de un subgrupo de 641 pacientes de los 656 pacientes con tumores KRAS (exón 2) del tipo silvestre de este estudio identificó mutaciones adicionales de RAS (KRAS [exones 3 y 4] o NRAS [exones 2, 3 y 4]) en el 17% (n = 108) de los pacientes. Se observó una reducción de SLP y SG en pacientes con tumores RAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX (n = 51) versus FOLFOX solo (n = 57).

Los pacientes con estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group 2 (ECOG 2) con Vectibix en combinación con quimioterapia

En un estudio de fase 3 (N = 1.183; 656 pacientes con KRAS del tipo silvestre y 440 pacientes con CCRm KRAS mutado) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea, se observó que en los pacientes con CCRm KRAS tipo silvestre con estado funcional ECOG 2 (Eastern Cooperative Oncology Group 2) (n = 37; n = 19 [Vectibix más FOLFOX], n = 18 [FOLFOX solo]) había aumentado la toxicidad y presentaban disminución significativa de la sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) en relación con el estado funcional ECOG 0 o 1 (n = 611). En pacientes con CCRm KRAS tipo silvestre, los eventos adversos con una diferencia > 20% entre los brazos de tratamiento en cada grupo ECOG, y una diferencia > 5% entre los grupos ECOG en el brazo de Vectibix más FOLFOX fueron hipomagnesemia, hipocalcemia, anemia y pérdida de peso. Se observaron hallazgos similares de seguridad en los pacientes con CCRm RAS tipo silvestre. Para los pacientes con un estado funcional ECOG 2, se recomienda una evaluación riesgo-beneficio previa al comienzo de Vectibix en combinación con quimioterapia para el tratamiento de CCRm.

Falla renal aguda

Se ha observado falla renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea severa y deshidratación.

Interacciones

Los datos de un estudio de interacción que involucró Vectibix e irinotecan en pacientes con CCRm indicaron que la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo, SN-38, no se alteran cuando se co-administran los fármacos. Los resultados de una comparación de estudios cruzados indicaron que los regímenes que contienen irinotecan (IFL o FOLFIRI) no tienen efecto sobre la farmacocinética de panitumumab.

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia IFL o con quimioterapia que contiene bevacizumab. Se observó una gran incidencia de diarrea severa cuando se administró Vectibix en combinación con IFL, y una toxicidad y muertes en aumento cuando Vectibix se combinó con bevacizumab y quimioterapia.

La combinación de Vectibix con quimioterapia basada en oxaliplatino está contraindicada para pacientes con cáncer colorrectal metastático RAS mutado o para los que el estado RAS es desconocido. Se observó una disminución de la sobrevida libre de progresión y un tiempo de sobrevida global en un estudio clínico en sujetos con tumores RAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Vectibix puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan síntomas relacionados con el tratamiento que afectan su visión y/o la capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o utilicen máquinas o hasta que el efecto disminuya.

Acta No. 15 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de panitumumab.

No hay datos disponibles del efecto de Vectibix sobre la fertilidad humana. No se llevaron a cabo estudios formales de fertilidad masculina; sin embargo, la evaluación microscópica de los órganos de reproducción masculinos de estudios de toxicidad por dosis repetidas en monos cynomolgus en dosis de hasta aproximadamente 5 veces la dosis humana en una base de mg/kg no reveló diferencias en comparación con los monos macho control. Los estudios de fertilidad que se llevaron a cabo en monos cynomolgus hembras mostraron que panitumumab podría provocar un ciclo menstrual prolongado y/o amenorrea e índice de embarazo reducido que ocurrió en todas las dosis evaluadas.

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de Vectibix en mujeres embarazadas. En mujeres en edad reproductiva se debe aconsejar evitar el embarazo. Panitumumab ha demostrado que provoca abortos y/o muertes fetales en monos cynomolgus cuando se administra durante el período de organogénesis en dosis aproximadamente equivalentes a la dosis humana recomendada. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. El EGFR ha estado implicado en el control del desarrollo prenatal y podría ser esencial para una organogénesis normal, proliferación y diferenciación en el desarrollo embrionario. Por lo tanto, Vectibix puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Es sabido que la IgG humana puede cruzar la barrera placentaria, y por lo tanto panitumumab podría transmitirse desde la madre hacia el feto en desarrollo. En mujeres en edad reproductiva, se deben utilizar las medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con Vectibix y durante 2 meses después de la última dosis. Si se utiliza Vectibix durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe el producto medicinal, se la debe asesorar respecto del riesgo potencial de pérdida del embarazo o el potencial peligro hacia el feto.

Lactancia

Se desconoce si panitumumab se secreta en la leche materna humana. Debido a que la IgG humana se secreta en la leche materna, panitumumab también puede secretarse. Se desconoce el potencial de absorción y daño hacia el bebé luego de la ingestión. Se recomienda que la mujer no lacte durante el tratamiento con Vectibix ni tampoco durante los 2 meses posteriores a la última dosis.

- Otros datos de seguridad preclínicos

Las reacciones adversas observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con una posible relevancia al uso clínico, fueron las siguientes:

Rash cutáneo y diarrea fueron los hallazgos más importantes observados en los estudios de toxicidad por dosis repetidas de hasta 26 semanas de duración en monos cynomolgus. Estos hallazgos se observaron en dosis aproximadamente equivalentes a la dosis humana recomendada y fueron reversibles al finalizar la administración de panitumumab. El rash cutáneo y la diarrea observados en monos se consideran relacionados con la acción farmacológica de panitumumab y son consistentes con las toxicidades observadas con otros inhibidores anti-EGFR.

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nuevas reacciones adversas:

Basándose en un análisis de todos los pacientes de ensayos clínicos con CCRm que reciben monoterapia de Vectibix y en combinación con quimioterapia (n = 2.224), las reacciones adversas más comunes que se han informado, son reacciones en la piel en aproximadamente 94% de los pacientes. Estas reacciones se relacionan con los efectos farmacológicos de Vectibix y la mayoría son leves a moderadas con un 23% severas (NCI-CTC grado 3 o más) y < 1% que ponen en riesgo la vida del paciente (NCI-CTC grado 4).

Las reacciones adversas comúnmente informadas que se manifestaron en ≥ 20% de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales (diarrea [46%], náuseas [39%], vómito [26%], estreñimiento [23%] y dolor abdominal [23%]); trastornos generales (fatiga [35%], pirexia [21%]); trastornos del metabolismo y nutrición (disminución del apetito [30%]); infecciones e infestaciones (paroniquia [20%]); y trastornos en la piel y tejido subcutáneo (rash [47%], dermatitis acneiforme [39%], prurito [36%], eritema [33%] y piel seca [21%]).

Excepto donde se indique, los datos en la tabla a continuación describen las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos en pacientes con CCRm que recibieron Vectibix como único agente o en combinación con quimioterapia (n = 2.224). Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente con respecto a la gravedad.

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Conjuntivitis Paroniquia ¹	Rash pustular Celulitis ¹ Infección de las vías urinarias Foliculitis Infección localizada	Infección ocular Infección del párpado	
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ¹	Reacción anafiláctica ²	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia Hipomagnesemia Disminución del apetito	Hipocalcemia Deshidratación Hiperglucemia Hipofosfatemia		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad		
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos		
Trastornos oculares		Blefaritis Crecimiento de las pestañas Aumento del lagrimeo Hiperemia ocular Ojo seco Prurito ocular Irritación ocular	Queratitis ¹ Irritación del párpado	Queratitis ulcerativa ^{1,4} Perforación corneal ^{1,4,5}
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Cianosis	

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión Enrojecimiento		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Epistaxis	Enfermedad pulmonar intersticial ³ Broncoespasmo Sequedad nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹ Náuseas Vómito Dolor abdominal Estomatitis Estreñimiento	Hemorragia rectal Boca seca Dispepsia Úlcera aftosa Queilitis Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Labios agrietados Labios secos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ¹	Dermatitis acneiforme Rash Eritema Prurito Piel seca Fisuras en la piel Acné Alopecia	Úlcera de la piel Reacción descamativa de la piel Rash descamativo Dermatitis Rash papular Rash pruriginoso Rash eritematoso Rash generalizado Rash macular Rash maculopapular Lesión cutánea Toxicidad cutánea Escaras Hipertrichosis Onicoclasia Trastornos en las uñas Hiperhidrosis Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Angioedema ¹ Hirsutismo Uña encarnada Onicosis	Necrólisis epidérmica tóxica ^{1,4} Síndrome de Stevens-Johnson ^{1,4} Necrosis de la piel ^{1,4}
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Dolor en las extremidades		

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos generales y condiciones en la zona de administración	Fatiga Pirexia Astenia Inflamación de la mucosa Edema periférico	Dolor en el pecho Dolor Escalofríos		
Lesiones, envenenamiento y complicaciones procedimentales			Reacción relacionada con la infusión ¹	
Investigaciones	Disminución del peso	Magnesio en sangre disminuido		

¹ Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" abajo.

² Ver Advertencias: Reacciones relacionadas con la infusión.

³ Ver Advertencias: Complicaciones pulmonares.

⁴ Perforación corneal, necrosis en la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y queratitis ulcerativa son RAMs (Reacciones Adversas a Medicamentos) a panitumumab que fueron reportadas en el ámbito post-comercialización con una frecuencia desconocida.

⁵ La perforación corneal incluye la queratorrexis y la perforación corneal.

El perfil de seguridad de Vectibix en combinación con quimioterapia consistía en las reacciones adversas informadas de Vectibix (como monoterapia) y las toxicidades del régimen de quimioterapia de base. No se observaron nuevas toxicidades o empeoramiento de las toxicidades previamente reconocidas más allá de los efectos aditivos esperados. Las reacciones de la piel fueron las reacciones adversas que aparecieron más frecuentemente en pacientes que recibieron Vectibix en combinación con quimioterapia. Otras toxicidades que se observaron con una frecuencia mayor en relación con la monoterapia incluyeron hipomagnesemia, diarrea y estomatitis. Estas toxicidades con poca frecuencia generaron la discontinuación de Vectibix o de la quimioterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- Trastornos gastrointestinales

La diarrea se informó principalmente como leve o moderada en severidad. La diarrea severa (NCI-CTC grado 3 y grado 4) fue informada en 2% de los pacientes tratados con Vectibix como monoterapia y en un 16% de pacientes tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia. Hubo informes de falla renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea y deshidratación.

Reacciones relacionadas con la infusión

En todos los estudios clínicos sobre CCRm con monoterapia y terapia combinada (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la infusión (que ocurren dentro de las 24 horas de cualquier infusión), que podrían incluir síntomas/signos tales como escalofríos, fiebre o disnea, fueron informadas en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Vectibix, de los cuales 1% fueron severos (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Tuvo lugar un caso fatal de angioedema en un paciente con carcinoma metastático y recurrente de células escamosas de cabeza y cuello que fue tratado con Vectibix en un ensayo clínico. El episodio fatal ocurrió después de la re-exposición luego de un episodio



previo de angioedema; ambos episodios tuvieron lugar luego de más de 24 horas después de la administración. También se han informado, en los estudios post-comercialización, reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron pasadas las 24 horas desde que se administró la infusión.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

El rash cutáneo se manifestó principalmente en la cara, en la parte superior del pecho y en la espalda, pero también en las extremidades. Como complicaciones al desarrollo de reacciones severas de la piel y del tejido subcutáneo, se informaron infecciones incluyendo sepsis, que en casos aislados llevó a la muerte del paciente, celulitis y abscesos locales que requirieron incisiones o drenaje. El tiempo promedio de aparición del primer síntoma de reacciones dermatológicas fue de 10 días, y el tiempo promedio de resolución luego de la última dosis de Vectibix fue de 31 días.

La inflamación paroniquial se asoció con la inflamación de los bordes laterales de las uñas de los dedos de los pies y de las manos.

A las reacciones dermatológicas (incluidos los efectos de las uñas) observadas en pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores de EGFR se las asocia con los efectos farmacológicos de la terapia.

En todos los estudios clínicos, las reacciones de la piel ocurrieron en aproximadamente el 94% de los pacientes que recibieron Vectibix como monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2.224). Estos eventos consistieron fundamentalmente en rash y dermatitis acneiforme y en general fueron de leves a moderadas en severidad. Las reacciones severas de la piel (NCI- CTC grado 3) fueron informadas en un 23% y las reacciones de la piel que ponen en riesgo la vida (NCI-CTC grado 4) en < 1% de los pacientes. Se han observado complicaciones infecciosas mortales y potencialmente mortales, incluyendo fascitis necrotizante y sepsis, en pacientes tratados con Vectibix (ver Advertencias).

Para el manejo clínico de las reacciones dermatológicas, incluyendo las recomendaciones del ajuste de la dosis, ver Advertencias.

En la experiencia post-comercialización se han reportado casos raros de necrosis de la piel, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver Advertencias).

- Toxicidades oculares

Se han informado casos serios de queratitis, queratitis ulcerativa y perforación corneal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información solicitada por el interesado.

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión 9 de Abril del 2021 allegado mediante radicado No. 20211101522**
- **Información para prescribir versión 9 de Abril del 2021 allegado mediante radicado No. 20211101522**

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nueva dosificación / grupo etario:

Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años de edad.

El tratamiento de Vectibix debe estar supervisado por un médico experimentado en el uso de la terapia anticancerosa.

La dosis recomendada de Vectibix es 6 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada dos semanas.

La dosis debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Ver Método de administración para tiempos de infusión.

Una reducción en la velocidad de infusión de Vectibix podría ser necesaria en los casos que surjan reacciones relacionadas con la infusión (ver Advertencias y Método de administración).

Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o mayor, o que se consideran intolerables (ver Advertencias), se recomiendan las siguientes modificaciones de dosis:

Aparición de síntoma(s) en la piel: ≥ grado 3 ¹	Administración de Vectibix	Resultado	Regulación de la dosis
Aparición inicial	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 100% de la dosis original
		Sin mejoría	Discontinuar
Segunda aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 80% de la dosis original
		Sin mejoría	Discontinuar
Tercera aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 60% de la dosis original
		Sin mejoría	Discontinuar
Cuarta aparición	Discontinuar	-	-

¹ Mayor o igual a grado 3 se define como severo o que ponga en riesgo la vida.

- Método de administración

Vectibix se debe administrar como una infusión intravenosa (IV) a través de una bomba de infusión.

Antes de la infusión, Vectibix debe diluirse en una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ML (0,9%) hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/mL.

Vectibix se debe administrar utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 o 0,22 micrómetros dispuesto en línea, a través de una vía periférica o de un catéter permanente. El tiempo de infusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Si la primera infusión es tolerada, entonces las siguientes infusiones pueden administrarse durante 30 a 60 minutos. Las dosis superiores a los 1.000 mg se deben infundir durante aproximadamente 90 minutos.



La vía de infusión se debe purgar con solución de cloruro de sodio antes y después de la administración de Vectibix para evitar la mezcla con otros productos medicinales o soluciones IV.

No se debe administrar vectibix como inyección iv directa o en bolo.

Vectibix debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. La solución debe ser incolora y puede contener partículas proteináceas visibles translúcidas a blancas, amorfas (las cuales serán removidas por filtración en línea). No administre Vectibix si su apariencia no es como fue descrito.

No usar una aguja hipodérmica con un calibre menor a 21 gauge para retirar la cantidad necesaria de Vectibix para una dosis de 6 mg/kg. No use dispositivos libres de aguja (p.ej., adaptadores de vial) para retirar el contenido del frasco ampolla.

Previo a la administración, Vectibix debe diluirse en cloruro de sodio al 0,9% por un profesional de la salud usando una técnica aséptica. Diluir a una concentración máxima de ≤ 10 mg/mL y un volumen total de 100 mL. Las dosis mayores a los 1.000 mg se deben diluir en 150 mL con una inyección de cloruro de sodio al 0,9%. La solución diluida se debe mezclar invirtiendo suavemente el frasco. NO AGITAR.

No se han observado incompatibilidades entre Vectibix y cloruro de sodio al 0,9% en bolsas de cloruro de polivinilo o bolsas de poliolefina.

Descarte el frasco ampolla y cualquier líquido remanente después de su uso único.

Cualquier producto sin utilizar o material residual se debe desechar de acuerdo con los requerimientos locales.

- Poblaciones especiales

La seguridad y eficacia de Vectibix aún no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

No existen datos clínicos para dar soporte al ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada. No se observaron diferencias generales en los estudios clínicos con monoterapia de Vectibix con respecto a la seguridad y eficacia entre pacientes de 65 años o más y pacientes jóvenes. Sin embargo, se informó un número aumentado de reacciones adversas serias en pacientes de edad avanzada tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia basada en irinotecan u oxaliplatino en comparación con quimioterapia sola.

No existe un uso relevante de Vectibix en la población pediátrica en el tratamiento de indicación de cáncer colorrectal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

- Toxicidad dermatológica y del tejido blando

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones dermatológicas relacionadas, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se experimentan en casi todos los pacientes (aproximadamente 94%) tratados con Vectibix. Se reportaron reacciones cutáneas graves (NCI-CTC grado 3) en el 23% y reacciones cutáneas que ponen en peligro la vida (NCI-CTC grado 4) en < 1% de los pacientes que recibieron monoterapia de Vectibix en combinación con quimioterapia (n = 2.224) (ver Reacciones adversas). Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas grado 3 (CTCAE v 4.0) o mayores, o que se consideran intolerables, ver las recomendaciones de ajuste de dosis en Dosis y administración.

En los estudios clínicos, posteriormente al desarrollo de reacciones dermatológicas severas (incluida estomatitis), se informaron complicaciones de infecciones incluida la sepsis, que en casos aislados puede llevar a la muerte, y abscesos locales que requieren incisiones o drenaje. Los pacientes que tienen toxicidades dermatológicas o del tejido blando severas o que desarrollan reacciones que empeoran mientras reciben Vectibix deben ser monitoreados debido a secuelas inflamatorias o infecciosas (incluida la celulitis) y se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento adecuado. Se han observado complicaciones infecciosas con riesgo de muerte y fatales, incluidos los eventos de fascitis necrotizante y/o sepsis en pacientes tratados con Vectibix. En la etapa de post-comercialización se han reportado casos raros de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con Vectibix. Se debe suspender o discontinuar Vectibix en caso de toxicidad dermatológica o del tejido blando asociada a complicaciones inflamatorias o infecciosas severas o con riesgo de muerte.

El tratamiento y manejo de las reacciones dermatológicas debe basarse en la severidad y puede incluir un humectante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y crema tópica esteroide (con hidrocortisona no mayor al 1%) aplicados en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales (p. ej., doxiciclina). También se recomienda a los pacientes que experimenten toxicidades dermatológicas/rash, que utilicen protector solar y sombreros y limiten su exposición al sol, ya que el sol puede exacerbar cualquier reacción de la piel que

podría ocurrir. A los pacientes se les debe advertir para que se apliquen humectante y protector solar en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las mañanas durante el tratamiento, y se apliquen el esteroide tópico en la cara, las

manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las noches durante el tratamiento.

Complicaciones pulmonares

Los pacientes con antecedentes, o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos. Se han observado casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) fatal y no fatal con inhibidores EGFR, incluido Vectibix. En el evento de comienzo agudo o en síntomas pulmonares que empeoran, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y se debe realizar una rápida investigación de estos síntomas. Si se diagnostica EPI, Vectibix, se debe discontinuar permanentemente y el paciente se debe tratar de forma adecuada. En los pacientes con antecedentes o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, se deben considerar cuidadosamente los beneficios de la terapia con Vectibix versus el riesgo de complicaciones pulmonares.

Trastornos de los electrolitos

Se ha observado en algunos pacientes una disminución progresiva de los niveles de magnesio en sangre que resultan en hipomagnesemia severa (grado 4). Los

Acta No. 15 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes deben ser monitoreados periódicamente por hipomagnesemia e hipocalcemia acompañante, antes de comenzar el tratamiento con Vectibix, y de ahí en adelante de forma periódica y hasta 8 semanas luego de completar el tratamiento (ver Reacciones adversas). Se recomienda suplementar el magnesio, según corresponda.

También se han observado otros trastornos de los electrolitos, incluida la hipocalemia. También se recomienda el monitoreo, como se menciona anteriormente, y la suplementación de estos electrolitos.

- Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios clínicos de CCRm en monoterapia o terapia combinada (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la infusión (que suceden dentro de las 24 horas de cualquier infusión) se informaron en los pacientes tratados con Vectibix, incluidas reacciones graves relacionadas con la infusión (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Dentro del contexto de post-comercialización, se han informado serias reacciones relacionadas con la infusión, en las que están incluidos los informes raros de post-comercialización con un resultado fatal. Si aparece una reacción severa o con riesgo de muerte durante la infusión o en cualquier momento después de la misma [p.ej., presencia de broncoespasmo, angioedema, hipotensión, necesidad de medicación parenteral o anafilaxis], Vectibix deberá discontinuarse permanentemente (ver las secciones de Reacciones adversas y Contraindicaciones).

En pacientes que experimentan reacciones leves a moderadas (CTCAE grados 1 y 2) que se relacionan con la infusión, se debe reducir la velocidad de infusión. Se recomienda mantener esta velocidad de infusión baja en todas las infusiones posteriores.

Se han informado reacciones por hipersensibilidad que ocurren pasadas las 24 horas posteriores a la infusión, en las que se incluye un caso fatal de angioedema que sucedió pasadas las 24 horas de la infusión. Se les debe informar a los pacientes acerca de la posibilidad de una reacción de inicio tardío y se los debe instruir para contactar al médico si aparecen síntomas de una reacción por hipersensibilidad.

- Toxicidades oculares

Se han informado casos serios de queratitis, queratitis ulcerativa y perforación corneal. Los pacientes que presenten signos y síntomas agudos o empeoramiento de los mismos, que sugieran queratitis tales como: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos rojos, deben ser remitidos rápidamente a un especialista en oftalmología.

Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Vectibix. Si se diagnostica queratitis, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento.

Vectibix debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco severo. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración.

Precauciones

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Análisis del RAS

El estado mutacional del RAS debe determinarse en un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado (ver Contraindicaciones).

Advertencias de excipientes

Este medicamento contiene 3,45 mg de sodio por mL, equivalente al 0,017% de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Vectibix en combinación con quimioterapia de irinotecan, 5-fluorouracilo en bolo y leucovorina (IFL)

Los pacientes que recibían Vectibix en combinación con el régimen IFL [5-fluorouracil en bolo (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecan (125 mg/m²)] experimentaron una incidencia alta de diarrea severa. Por lo tanto, la administración de Vectibix en combinación con IFL debe evitarse.

Vectibix en combinación con regímenes de quimioterapia y bevacizumab

Un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de 1.053 pacientes evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab y regímenes quimioterapéuticos que contienen oxaliplatino o irinotecan con y sin Vectibix en el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastático.

En ambos grupos de tratamiento de quimioterapia, se observó más toxicidad en el grupo de Vectibix, manifestándose como una incidencia mayor de grado 3 y eventos adversos más frecuentes, una incidencia mayor de eventos adversos serios, y más muertes en general en relación con el grupo de control. Se observaron tendencias similares de seguridad para los grupos de tratamiento con oxaliplatino e irinotecan por separado.

Se experimentaron eventos adversos serios en un 59% en el grupo de Vectibix versus un 37% en el grupo de control, con incidencias más altas en el grupo de Vectibix de deshidratación, diarrea, embolia pulmonar, náuseas y vómito. Las infecciones serias en general demostraron una diferencia en el tratamiento (15% versus 9%); sin embargo, no ocurrió ninguna infección específica de ningún tipo en una alta frecuencia. El 19% de los pacientes que recibían Vectibix experimentaron un evento serio que fue considerado como relacionado a Vectibix, los más comunes fueron diarrea, deshidratación y vómito.

Este estudio no demostró una mejora en la sobrevida libre de progresión (criterio de valoración primario) al agregar Vectibix a la quimioterapia basada en bevacizumab y oxaliplatino. No está indicado agregar Vectibix a la combinación de bevacizumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer metastático colorrectal.

Vectibix en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con CCRm con RAS mutado o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia que contiene oxaliplatino a pacientes con CCRm con tumores RAS mutados o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido (ver Contraindicaciones). En el análisis primario de un estudio (n = 1.183, 656 sujetos con KRAS [exón 2] del tipo silvestre y 440 sujetos con tumores KRAS mutados) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea para CCRm, se observó una sobrevida libre de progresión (SLP) y un tiempo de sobrevida global (SG) disminuido en pacientes con tumores KRAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX (n = 221)

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



versus FOLFOX solo (n = 219). También se observó una tendencia hacia la reducción del tiempo de sobrevida global en la población con CCRm con KRAS mutado.

Un análisis predefinido, retrospectivo de un subgrupo de 641 pacientes de los 656 pacientes con tumores KRAS (exón 2) del tipo silvestre de este estudio identificó mutaciones adicionales de RAS (KRAS [exones 3 y 4] o NRAS [exones 2, 3 y 4]) en el 17% (n = 108) de los pacientes. Se observó una reducción de SLP y SG en pacientes con tumores RAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX (n = 51) versus FOLFOX solo (n = 57).

Los pacientes con estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group 2 (ECOG 2) con Vectibix en combinación con quimioterapia

En un estudio de fase 3 (N = 1.183; 656 pacientes con KRAS del tipo silvestre y 440 pacientes con CCRm KRAS mutado) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea, se observó que en los pacientes con CCRm KRAS tipo silvestre con estado funcional ECOG 2 (Eastern Cooperative Oncology Group 2) (n = 37; n = 19 [Vectibix más FOLFOX], n = 18 [FOLFOX solo]) había aumentado la toxicidad y presentaban disminución significativa de la sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) en relación con el estado funcional ECOG 0 o 1 (n = 611). En pacientes con CCRm KRAS tipo silvestre, los eventos adversos con una diferencia > 20% entre los brazos de tratamiento en cada grupo ECOG, y una diferencia > 5% entre los grupos ECOG en el brazo de Vectibix más FOLFOX fueron hipomagnesemia, hipocalcemia, anemia y pérdida de peso. Se observaron hallazgos similares de seguridad en los pacientes con CCRm RAS tipo silvestre. Para los pacientes con un estado funcional ECOG 2, se recomienda una evaluación riesgo-beneficio previa al comienzo de Vectibix en combinación con quimioterapia para el tratamiento de CCRm.

Falla renal aguda

Se ha observado falla renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea severa y deshidratación.

Interacciones

Los datos de un estudio de interacción que involucró Vectibix e irinotecan en pacientes con CCRm indicaron que la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo, SN-38, no se alteran cuando se co-administran los fármacos. Los resultados de una comparación de estudios cruzados indicaron que los regímenes que contienen irinotecan (IFL o FOLFIRI) no tienen efecto sobre la farmacocinética de panitumumab.

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia IFL o con quimioterapia que contiene bevacizumab. Se observó una gran incidencia de diarrea severa cuando se administró Vectibix en combinación con IFL, y una toxicidad y muertes en aumento cuando Vectibix se combinó con bevacizumab y quimioterapia. La combinación de Vectibix con quimioterapia basada en oxaliplatino está contraindicada para pacientes con cáncer colorrectal metastático RAS mutado o para los que el estado RAS es desconocido. Se observó una disminución de la sobrevida libre de progresión y un tiempo de sobrevida global en un estudio clínico en sujetos con tumores RAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vectibix puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan síntomas relacionados con el tratamiento que afectan su visión y/o la capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o utilicen máquinas o hasta que el efecto disminuya.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de panitumumab.

No hay datos disponibles del efecto de Vectibix sobre la fertilidad humana. No se llevaron a cabo estudios formales de fertilidad masculina; sin embargo, la evaluación microscópica de los órganos de reproducción masculinos de estudios de toxicidad por dosis repetidas en monos cynomolgus en dosis de hasta aproximadamente 5 veces la dosis humana en una base de mg/kg no reveló diferencias en comparación con los monos macho control. Los estudios de fertilidad que se llevaron a cabo en monos cynomolgus hembras mostraron que panitumumab podría provocar un ciclo menstrual prolongado y/o amenorrea e índice de embarazo reducido que ocurrió en todas las dosis evaluadas.

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de Vectibix en mujeres embarazadas. En mujeres en edad reproductiva se debe aconsejar evitar el embarazo. Panitumumab ha demostrado que provoca abortos y/o muertes fetales en monos cynomolgus cuando se administra durante el período de organogénesis en dosis aproximadamente equivalentes a la dosis humana recomendada. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. El EGFR ha estado implicado en el control del desarrollo prenatal y podría ser esencial para una organogénesis normal, proliferación y diferenciación en el desarrollo embrionario. Por lo tanto, Vectibix puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Es sabido que la IgG humana puede cruzar la barrera placentaria, y por lo tanto panitumumab podría transmitirse desde la madre hacia el feto en desarrollo. En mujeres en edad reproductiva, se deben utilizar las medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con Vectibix y durante 2 meses después de la última dosis. Si se utiliza Vectibix durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe el producto medicinal, se la debe asesorar respecto del riesgo potencial de pérdida del embarazo o el potencial peligro hacia el feto.

Lactancia

Se desconoce si panitumumab se secreta en la leche materna humana. Debido a que la IgG humana se secreta en la leche materna, panitumumab también puede secretarse. Se desconoce el potencial de absorción y daño hacia el bebé luego de la ingestión. Se recomienda que la mujer no lacte durante el tratamiento con Vectibix ni tampoco durante los 2 meses posteriores a la última dosis.

- Otros datos de seguridad preclínicos

Las reacciones adversas observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con una posible relevancia al uso clínico, fueron las siguientes:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Rash cutáneo y diarrea fueron los hallazgos más importantes observados en los estudios de toxicidad por dosis repetidas de hasta 26 semanas de duración en monos cynomolgus. Estos hallazgos se observaron en dosis aproximadamente equivalentes a la dosis humana recomendada y fueron reversibles al finalizar la administración de panitumumab. El rash cutáneo y la diarrea observados en monos se consideran relacionados con la acción farmacológica de panitumumab y son consistentes con las toxicidades observadas con otros inhibidores anti-EGFR.

Nuevas reacciones adversas:

Basándose en un análisis de todos los pacientes de ensayos clínicos con CCRm que reciben monoterapia de Vectibix y en combinación con quimioterapia (n = 2.224), las reacciones adversas más comunes que se han informado, son reacciones en la piel en aproximadamente 94% de los pacientes. Estas reacciones se relacionan con los efectos farmacológicos de Vectibix y la mayoría son leves a moderadas con un 23% severas (NCI-CTC grado 3 o más) y < 1% que ponen en riesgo la vida del paciente (NCI-CTC grado 4).

Las reacciones adversas comúnmente informadas que se manifestaron en ≥ 20% de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales (diarrea [46%], náuseas [39%], vómito [26%], estreñimiento [23%] y dolor abdominal [23%]); trastornos generales (fatiga [35%], pirexia [21%]); trastornos del metabolismo y nutrición (disminución del apetito [30%]); infecciones e infestaciones (paroniquia [20%]); y trastornos en la piel y tejido subcutáneo (rash [47%], dermatitis acneiforme [39%], prurito [36%], eritema [33%] y piel seca [21%]).

Excepto donde se indique, los datos en la tabla a continuación describen las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos en pacientes con CCRm que recibieron Vectibix como único agente o en combinación con quimioterapia (n = 2.224). Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente con respecto a la gravedad.

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Conjuntivitis Paroniquia ¹	Rash pustular Celulitis ¹ Infección de las vías urinarias Foliculitis Infección localizada	Infección ocular Infección del párpado	
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ¹	Reacción anafiláctica ²	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia Hipomagnesemia Disminución del apetito	Hipocalcemia Deshidratación Hiperglucemia Hipofosfatemia		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad		
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos		
Trastornos oculares		Blefaritis Crecimiento de las pestañas Aumento del lagrimeo Hiperemia ocular Ojo seco Prurito ocular Irritación ocular	Queratitis ¹ Irritación del párpado	Queratitis ulcerativa ^{1,4} Perforación corneal ^{1,4,5}
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Cianosis	

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión Enrojecimiento		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Epistaxis	Enfermedad pulmonar intersticial ³ Broncoespasmo Sequedad nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹ Náuseas Vómito Dolor abdominal Estomatitis Estreñimiento	Hemorragia rectal Boca seca Dispepsia Úlcera aftosa Queilitis Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Labios agrietados Labios secos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ¹	Dermatitis acneiforme Rash Eritema Prurito Piel seca Fisuras en la piel Acné Alopecia	Úlcera de la piel Reacción descamativa de la piel Rash descamativo Dermatitis Rash papular Rash pruriginoso Rash eritematoso Rash generalizado Rash macular Rash maculopapular Lesión cutánea Toxicidad cutánea Escaras Hipertricosis Onicoclasia Trastornos en las uñas Hiperhidrosis Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Angioedema ¹ Hirsutismo Uña encarnada Onicosis	Necrólisis epidérmica tóxica ^{1,4} Síndrome de Stevens-Johnson ^{1,4} Necrosis de la piel ^{1,4}
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Dolor en las extremidades		

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos generales y condiciones en la zona de administración	Fatiga Pirexia Astenia Inflamación de la mucosa Edema periférico	Dolor en el pecho Dolor Escalofríos		
Lesiones, envenenamiento y complicaciones procedimentales			Reacción relacionada con la infusión ¹	
Investigaciones	Disminución del peso	Magnesio en sangre disminuido		

¹ Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" abajo.

² Ver Advertencias: Reacciones relacionadas con la infusión.

³ Ver Advertencias: Complicaciones pulmonares.

⁴ Perforación corneal, necrosis en la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y queratitis ulcerativa son RAMs (Reacciones Adversas a Medicamentos) a panitumumab que fueron reportadas en el ámbito post-comercialización con una frecuencia desconocida.

⁵ La perforación corneal incluye la queratorrexis y la perforación corneal.

El perfil de seguridad de Vectibix en combinación con quimioterapia consistía en las reacciones adversas informadas de Vectibix (como monoterapia) y las toxicidades del régimen de quimioterapia de base. No se observaron nuevas toxicidades o empeoramiento de las toxicidades previamente reconocidas más allá de los efectos aditivos esperados. Las reacciones de la piel fueron las reacciones adversas que aparecieron más frecuentemente en pacientes que recibieron Vectibix en combinación con quimioterapia. Otras toxicidades que se observaron con una frecuencia mayor en relación con la monoterapia incluyeron hipomagnesemia, diarrea y estomatitis. Estas toxicidades con poca frecuencia generaron la discontinuación de Vectibix o de la quimioterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- Trastornos gastrointestinales

La diarrea se informó principalmente como leve o moderada en severidad. La diarrea severa (NCI-CTC grado 3 y grado 4) fue informada en 2% de los pacientes tratados con Vectibix como monoterapia y en un 16% de pacientes tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia. Hubo informes de falla renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea y deshidratación.

Reacciones relacionadas con la infusión

En todos los estudios clínicos sobre CCRm con monoterapia y terapia combinada (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la infusión (que ocurren dentro de las 24 horas de cualquier infusión), que podrían incluir síntomas/signos tales como escalofríos, fiebre o disnea, fueron informadas en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Vectibix, de los cuales 1% fueron severos (NCI-CTC grado 3 y grado 4).



Tuvo lugar un caso fatal de angioedema en un paciente con carcinoma metastático y recurrente de células escamosas de cabeza y cuello que fue tratado con Vectibix en un ensayo clínico. El episodio fatal ocurrió después de la re-exposición luego de un episodio previo de angioedema; ambos episodios tuvieron lugar luego de más de 24 horas después de la administración. También se han informado, en los estudios post-comercialización, reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron pasadas las 24 horas desde que se administró la infusión.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

El rash cutáneo se manifestó principalmente en la cara, en la parte superior del pecho y en la espalda, pero también en las extremidades. Como complicaciones al desarrollo de reacciones severas de la piel y del tejido subcutáneo, se informaron infecciones incluyendo sepsis, que en casos aislados llevó a la muerte del paciente, celulitis y abscesos locales que requirieron incisiones o drenaje. El tiempo promedio de aparición del primer síntoma de reacciones dermatológicas fue de 10 días, y el tiempo promedio de resolución luego de la última dosis de Vectibix fue de 31 días.

La inflamación paroniquial se asoció con la inflamación de los bordes laterales de las uñas de los dedos de los pies y de las manos.

A las reacciones dermatológicas (incluidos los efectos de las uñas) observadas en pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores de EGFR se las asocia con los efectos farmacológicos de la terapia.

En todos los estudios clínicos, las reacciones de la piel ocurrieron en aproximadamente el 94% de los pacientes que recibieron Vectibix como monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2.224). Estos eventos consistieron fundamentalmente en rash y dermatitis acneiforme y en general fueron de leves a moderadas en severidad. Las reacciones severas de la piel (NCI- CTC grado 3) fueron informadas en un 23% y las reacciones de la piel que ponen en riesgo la vida (NCI- CTC grado 4) en < 1% de los pacientes. Se han observado complicaciones infecciosas mortales y potencialmente mortales, incluyendo fascitis necrotizante y sepsis, en pacientes tratados con Vectibix (ver Advertencias).

Para el manejo clínico de las reacciones dermatológicas, incluyendo las recomendaciones del ajuste de la dosis, ver Advertencias.

En la experiencia post-comercialización se han reportado casos raros de necrosis de la piel, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver Advertencias).

- Toxicidades oculares

Se han informado casos serios de queratitis, queratitis ulcerativa y perforación corneal.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto 9 de Abril del 2021 y información para prescribir versión 9 de Abril del 2021 allegado mediante radicado No. 20211101522.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.5.4 COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20211110706
Fecha : 8/06/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 150 mg de Secukinumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicaciones:

Psoriasis en placas:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos

Artritis psoriásica:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico:

Espondilitis anquilosante (EA)/ EspAax con daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedentes de los ensayos clínicos. Aun así, cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- enfermedad de crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de crohn activa que reciben cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con cosentyx®.

Los pacientes tratados con cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión NPI 2021-PSB/GLC-1178 -s de 31 de Marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211110706
- Información para prescribir versión NPI 2021-PSB/GLC-1178 -s de 31 de Marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211110706

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Psoriasis en placas

Pacientes adultos

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (Tabla 1) y se administra mediante inyección subcutánea inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Tabla 1 Dosis recomendada de secukinumab para la psoriasis en placas en pacientes pediátricos	
Peso corporal en el momento de la administración	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg (*puede aumentarse a 150 mg)
≥50 kg	150 mg (*puede aumentarse a 300 mg)
* Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con la dosis más alta.	

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Para los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, se recomienda la posología y administración para la psoriasis en placas en adultos.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNFα, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.



Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, cada mes.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 6 años con psoriasis en placas.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento para otras indicaciones en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx, o bien puede hacerlo un cuidador, después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe enseñar a los pacientes o a sus cuidadores a inyectar la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, debe utilizarse la jeringa precargada de 75 mg/0,5 ml.

Las instrucciones completas figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Nuevas precauciones y advertencias:

Infecciones

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas.

Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que se haya resuelto la infección.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. En los pacientes con tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos.

Además, desde la comercialización del producto, se han notificado casos de EII de nueva aparición.

Los pacientes con EII que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx.

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Individuos alérgicos al látex (jeringa o pluma precargada de 1 ml y jeringa precargada de 0,5 ml)

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los capuchones extraíbles de la jeringa o pluma precargada de 1 ml y de la jeringa precargada de 0,5 ml de Cosentyx contienen un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos alérgicos al látex.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx (véase el apartado INTERACCIONES).

Los pacientes tratados con Cosentyx pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx y del grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx, se recomienda que los pacientes pediátricos reciban todas las vacunas indicadas para la edad conforme a las pautas vigentes de vacunación.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Pacientes adultos

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690 pacientes, la de 300 mg y 694 pacientes, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (casi siempre nasofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes oral	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis oral	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) ³	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
<i>1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un período de hasta 12 semanas.</i>				
<i>2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.</i>				
<i>3) RA agregada a partir de los informes posteriores a la comercialización. La frecuencia se determina en función de los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas.</i>				

Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de Cosentyx en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 3: Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea
Descripción de reacciones adversas de especial interés
Pacientes adultos
Infecciones
Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694, el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.
Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).
Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.
Reacciones de hipersensibilidad
En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.
Inmunogenia
En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumálicos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumálicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.
Reacciones adversas en la artritis psoriásica
Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.
Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)



Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3.

También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas en los ítems de dosificación / grupo etario, y precauciones y advertencias; el interesado debe incluir las siguientes reacciones adversas: otitis externa, infecciones de vías respiratorias bajas, reacciones anafilácticas, cefalea, náusea, dermatitis exfoliativa, fatiga. De ajustar el inserto versión NPI 2021-PSB/GLC-1178 -s de 31 de Marzo de 2021 y la información para prescribir versión NPI 2021-PSB/GLC-1178 -s de 31 de Marzo de 2021 al presente concepto.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Psoriasis en placas

Pacientes adultos

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (Tabla 1) y se administra mediante inyección subcutánea inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 1 Dosis recomendada de secukinumab para la psoriasis en placas en pacientes pediátricos

Peso corporal en el momento de la administración	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg (*puede aumentarse a 150 mg)
≥50 kg	150 mg (*puede aumentarse a 300 mg)

** Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con la dosis más alta.*

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Para los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, se recomienda la posología y administración para la psoriasis en placas en adultos.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNFα, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax)

Espondilitis anquilosante (EA)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, cada mes.



Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 6 años con psoriasis en placas.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento para otras indicaciones en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx, o bien puede hacerlo un cuidador, después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes.

Se debe enseñar a los pacientes o a sus cuidadores a inyectar la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, debe utilizarse la jeringa precargada de 75 mg/0,5 ml.

Las instrucciones completas figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Nuevas precauciones y advertencias:

Infecciones

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que se haya resuelto la infección.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. En los pacientes con tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos.

Además, desde la comercialización del producto, se han notificado casos de EII de nueva aparición.

Los pacientes con EII que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx.

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Individuos alérgicos al látex (jeringa o pluma precargada de 1 ml y jeringa precargada de 0,5 ml)

Los capuchones extraíbles de la jeringa o pluma precargada de 1 ml y de la jeringa precargada de 0,5 ml de Cosentyx contienen un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos alérgicos al látex.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx (véase el apartado INTERACCIONES).

Los pacientes tratados con Cosentyx pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx y del grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx, se recomienda que los pacientes pediátricos reciban todas las vacunas indicadas para la edad conforme a las pautas vigentes de vacunación.

Nuevas reacciones adversas:

Otitis externa, infecciones de vías respiratorias bajas, reacciones anafilácticas, cefalea, náusea, dermatitis exfoliativa, fatiga.

Resumen del perfil toxicológico

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Pacientes adultos

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690 pacientes, la de 300 mg y 694 pacientes, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones del tracto respiratorio superior (casi siempre nasofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes oral	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis oral	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) ³	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas. 2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab. 3) RA agregada a partir de los informes posteriores a la comercialización. La frecuencia se determina en función de los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) en pacientes con psoriasis en placas.				

Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de Cosentyx en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Infecciones e infestaciones

Candidiasis mucocutánea

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Pacientes adultos

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694, el placebo durante un período de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el período completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseccukinumábicos a lo largo del período de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseccukinumábicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)



Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3.

También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS

Expediente : 20087287
Radicado : 20211090104
Fecha : 07/05/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Virus vivos atenuados de Varicela de la cepa OKA / MERCK 1350 UFC

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

VARIVAX® (Refrigerada) está indicada para la vacunación contra la varicela en individuos de 12 meses de edad y mayores.

Contraindicaciones:

Antecedente de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Antecedentes de reacción anafilactoide a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina).

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o los sistemas linfáticos.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en dosis altas); sin embargo, el uso de VARIVAX® (Refrigerada) no está contraindicado con corticosteroides tópicos o corticosteroides en dosis bajas, como se usan comúnmente para la profilaxis del asma. Las personas que toman medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que las personas sanas. La vacunación con la vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela puede ocasionar una erupción más extensa asociada a la vacuna o enfermedad diseminada en individuos con dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo inmunosupresión asociada al SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



humana, excepto inmunosupresión en niños asintomáticos con porcentajes de linfocitos T CD4 $\geq 25\%$.

Antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la competencia inmune del posible receptor de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril activa con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado por sí misma no es una contraindicación para la vacunación.

Embarazo; en este momento se desconocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Sin embargo, se sabe que la varicela de tipo silvestre a veces causa daño fetal.

Si se lleva a cabo la vacunación de mujeres postpúberes, se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Deben estar disponibles provisiones adecuadas de tratamiento, incluyendo adrenalina inyectable (1:1000), para uso inmediato en caso de que se produzca una reacción anafilactoide.

Se desconoce la duración de la protección contra la infección por varicela después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada).

No se han establecido la seguridad y eficacia de VARIVAX® (Refrigerada) en niños y adultos jóvenes que se sabe están infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, con y sin evidencia de inmunosupresión.

Transmisión

La experiencia post-comercialización sugiere que la transmisión del virus de varicela de la vacuna (Oka/Merck) que resulta en infección por varicela incluyendo enfermedad diseminada, puede ocurrir en raras ocasiones en receptores de la vacuna (que desarrollan o no desarrollan una erupción parecida a la varicela) y contactos susceptibles a la varicela incluyendo tanto individuos sanos como individuos de alto riesgo.

Por lo tanto, los receptores de la vacuna deben intentar evitar, siempre que sea posible, el contacto estrecho con individuos susceptibles de alto riesgo hasta por seis semanas. En circunstancias donde el contacto con personas de alto riesgo es inevitable, debe sopesarse el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna contra el riesgo de contraer y transmitir el virus de varicela tipo silvestre. Los individuos susceptibles de alto riesgo incluyen:

- individuos inmunocomprometidos
- mujeres embarazadas sin antecedente documentado de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa
- recién nacidos de madres sin antecedente documentado de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa.

Los receptores de vacunas deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® ya que se ha informado el síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo salvaje.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Hay un número insuficiente de casos de varicela avanzada entre los niños, adolescentes y adultos vacunados para evaluar la tasa de protección de VARIVAX® contra las complicaciones graves de la varicela (por ejemplo, encefalitis, hepatitis, neumonía) y durante el embarazo (síndrome de varicela congénita).

Reacciones adversas:

Estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas relacionadas con la vacuna informadas durante los ensayos clínicos fueron evaluadas por los investigadores del estudio como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con la vacuna y se resumen a continuación

En los estudios clínicos, se administró la vacuna de virus vivo contra la varicela (Oka/Merck) (en lo sucesivo denominada vacuna contra la varicela (Oka/Merck)) a más de 17.000 niños, adolescentes y adultos sanos. La vacuna contra la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego controlado con placebo, entre 956 niños y adolescentes sanos, en 914 de los cuales se confirmó serológicamente que eran susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente mayor en los receptores de la vacuna que en los que recibieron placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y erupción tipo varicela.

Niños de 1 a 12 años

Régimen de una dosis en niños

En estudios clínicos que involucraron niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck), la frecuencia de fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: Fiebre, reacciones locales y eritemas (%) en Niños de 1 a 12 años durante los 0 a 42 días tras la recepción de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck)

Reacción	N	% Reacción experimentada	Ocurrencia máxima durante los días posteriores a la vacunación
Fiebre ≥102.0°F (38.9°C) Oral	8824	14.7%	0 a 42
Quejas en el lugar de inyección (dolor / dolor, hinchazón y / o eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, rigidez)	8913	19.3%	0 a 2
Varicela como erupción (sitio de inyección) Número mediano de lesiones	8913	3.4% 2	8 a 19
Varicela como erupción (generalizada) Número mediano de lesiones	8913	3.8% 5	5 a 26

Además, los eventos adversos que ocurren a una tasa de ≥1% se enumeran en orden decreciente de frecuencia: enfermedad respiratoria superior, tos, irritabilidad / nerviosismo,

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fatiga, sueño alterado, diarrea, pérdida de apetito, vómitos, otitis, erupción del pañal / contacto sarpullido, dolor de cabeza, dentición, malestar, dolor abdominal, otro sarpullido, náuseas, molestias oculares, escalofríos, linfadenopatía, mialgia, enfermedades respiratorias inferiores, reacciones alérgicas (incluso erupción alérgica, urticaria), cuello rígido, sarpullido por calor / sarpullido espinoso, artralgia, eczema / piel seca / dermatitis, estreñimiento, picazón.

La neumonitis se ha notificado raramente (menor 1%) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka / Merck).

Se han producido convulsiones febriles raramente (menor 0,1%) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka / Merck).

La seguridad clínica de vacuna contra varicela (Oka / Merck) refrigerada (n=635) se comparó con la de la formulación congelada autorizada de vacuna contra varicela (Oka / Merck) (n=323) durante 42 días después de la vacunación en niños de 12 a 23 meses de edad. Los perfiles de seguridad fueron comparables para las dos formulaciones diferentes. El dolor / sensibilidad / molestia (24.8 a 28.9%) y el eritema (18.4 a 21.0%) fueron las reacciones locales reportadas con más frecuencia. Los eventos adversos sistémicos más comunes (informados por aproximadamente el 10% de los sujetos en uno o más grupos de tratamiento, independientemente de la relación causal con la vacunación) fueron reportados en orden decreciente de la siguiente manera: fiebre $\geq 102.0^{\circ}\text{F}$ (38.9°C), equivalente oral (27.0 a 29.2%), infección respiratoria superior (2.9 a 29.7%), otitis media (12.0 a 14.1%), tos (11.0 a 15.1%), rinorrea (8.7 a 10.6%) e irritabilidad (6.5 a 11.9%). Seis sujetos informaron eventos adversos graves.

Régimen de Dos Dosis en niños

En un estudio clínico, 981 niños recibieron 2 dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck), con 3 meses de diferencia y fueron seguidos activamente durante 42 días después de cada dosis. El régimen de dos dosis de la vacuna contra varicela tuvo un perfil de seguridad comparable al del régimen de una dosis. La incidencia general de molestias en el sitio de inyección (principalmente eritema e inflamación) observadas en los primeros 4 días después de la vacunación fue de 25.4% posterior a la segunda dosis y 21.7% posterior a la primera dosis, mientras que la incidencia general de molestias clínicas sistémicas en el periodo de seguimiento de 42 días fue menor tras la segunda dosis (66.3%) que tras la primera dosis (85.8%).

Adolescentes y adultos de 13 años y mayores

En estudios clínicos con aproximadamente 1600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y fueron monitoreados hasta por 42 días después de cualquier dosis, se reportaron fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones en orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, erupción, prurito, parestesia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ (100°F); erupción tipo varicela (generalizada, mediana de 5 lesiones); erupción tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Se han reportado los siguientes efectos secundarios adicionales, independientemente de la causalidad, desde la comercialización de la vacuna:

Cuerpo en general: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas; vómito.

Sistema Hemático y Linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en inglés)), linfadenopatía.

Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Nervioso/Psiquiátrico: Encefalitis†; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, meningitis†, mareo; parestesia; irritabilidad.

Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis; infección del tracto respiratorio superior.

Piel: Síndrome de Stevens Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de piel y tejidos blandos, incluyendo impétigo y celulitis; herpes zóster†.

† Se han reportado casos causados por varicela de tipo silvestre o cepa de varicela de la vacuna en individuos inmunocomprometidos o individuos inmunocompetentes.

Interacciones:

La vacunación debe diferirse durante al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o de la administración de inmunoglobulina o inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG, por sus siglas en inglés, varicela zoster immune globulin).

Después de la administración de VARIVAX® (Refrigerada), no debe administrarse ninguna inmunoglobulina que incluya VZIG durante 2 meses, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

No hay casos de Síndrome de Reye observados tras la vacunación con Varivax®.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada), ya que se ha reportado síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo silvestre.

Los resultados de los estudios clínicos indican que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con M M R II (Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola), vacuna combinada de toxoides diftérico y tetánico, y de pertussis, adsorbida y vacuna conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b, o vacuna combinada de Conjugado de Haemophilus influenzae tipo b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas) y vacuna contra Hepatitis B. Si VARIVAX® (Refrigerada) no se administra concomitantemente con M M R II, se debe observar un intervalo de 1 mes entre las 2 vacunas de virus vivos.

Información limitada de un producto experimental que contiene la vacuna contra la varicela sugiere que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB [Vacuna Conjugada contra Haemophilus b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas)] utilizando sitios de inyección y jeringas separadas y con OPV (vacuna oral de polio virus).

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

No inyectar por vía intravenosa.

Los niños de 12 meses a 12 años deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea. Si se administra una segunda dosis, debe haber un intervalo mínimo de 3 meses entre las dosis.

Los adolescentes de 13 años y mayores, y los adultos deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea en la fecha elegida y una segunda dosis de 0.5 mL de 4 a 8 semanas después.

La cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) es el sitio preferido de inyección.

Métodos de administración

Vial de diluyente:

El diluyente se debe mantener a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F).

Para reconstituir la vacuna, primero retire 0,7 mL de diluyente en la jeringa a ser usada para la reconstitución. Inyecte todo el diluyente de la jeringa dentro del vial de vacuna liofilizada y agite suavemente para mezclar completamente. Extraiga todo el contenido en una jeringa e inyecte el volumen total (aproximadamente 0,5 mL) de la vacuna reconstituida por vía subcutánea, preferiblemente en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o en la cara anterolateral del muslo. Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de la reconstitución, para minimizar la pérdida de potencia. deseche si la vacuna reconstituida no se utiliza en un lapso 30 minutos.

Precaución: Debe usarse una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de VARIVAX® (Refrigerada) porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril distintas para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Para reconstituir la vacuna, utilice solo el diluyente suministrado (Diluyente Estéril para Vacunas de Virus Vivos de Merck Sharp, & Dohme), ya que está libre de conservantes u otras sustancias antivirales que podrían inactivar el virus de la vacuna.

No congele la vacuna reconstituida.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Cuando se reconstituye, VARIVAX® (Refrigerada) es un líquido claro, de incoloro a amarillo pálido.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 122019 allegado mediante radicado No. 20211090104

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Información para prescribir versión 122019 allegado mediante radicado No. 20211090104

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.2. HYLASE DESSAU 150 U.I. POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION PARA ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20012313
Radicado : 20201037355 / 20211049616 / 20211061172 / 20211073234
Fecha : 16/04/2021
Interesado : Advance Scientific de Colombia S.A.S

Composición: Cada vial de contiene 150 - 195 U.I. de hialuronidasa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución oftálmica

Indicaciones:

Está indicado como coadyuvante en cirugía oftalmológica de cataratas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la hialuronidasa o proteínas bovinas. Se debe evitar su uso en pacientes con lesiones cardíacas congénitas, congestión venosa o síntomas de shock. El uso durante el embarazo queda a criterio médico.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a la hialuronidasa o proteínas bovinas. Se debe evitar su uso en pacientes con lesiones cardíacas congénitas, congestión venosa o síntomas de shock. El uso durante el embarazo queda a criterio médico.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, HYLASE® "Dessau" 150 U. I. puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La evaluación de los efectos adversos se basa en las siguientes frecuencias de aparición:

Muy frecuente:	más de 1 de cada 10 pacientes tratados
Frecuente:	1-10 pacientes de cada 100 tratados
Ocasionalmente:	1-10 pacientes de cada 1000 tratados
Raro:	1-10 pacientes de cada 10.000 tratados
Muy raro:	menos de 1 paciente de cada 10.000 tratados
Frecuencia no conocida:	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos del sistema inmunológico

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tras la aplicación de HYLASE® "Dessau" 150 U.I. rara vez se experimentan reacciones alérgicas, éstas pueden acompañarse rara vez de un síntoma de shock.

Informe a su médico inmediatamente si aparecen los siguientes síntomas:

- Dolor pectoral o estenocardia
- Vértigo
- Taquicardia o pulso cardíaco acelerado
- Dificultad para respirar o disnea
- La piel se despelleja, hay urticaria o picor
- Hinchazón de la cara, labios, cuello, orejas, brazos o piernas
- Estenosis de la garganta

Debe comunicar los siguientes síntomas a su médico tan pronto como sea posible:

- Ligeras inflamaciones, erupciones o dolores
- Nauseas o vómito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Las infecciones existentes pueden intensificarse por la aplicación de hialuronidasa.
- En raros casos sucede un aumento de la temperatura, la pérdida de implantación de los dientes o la intensificación de la hemorragia menstrual.
- Se han comunicado en casos individuales desagradables dolores durante la inyección con la aplicación de hialuronidasa.

No existen informes sobre intoxicaciones tras la administración de HYLASE® "Dessau" 150 U.I

Instrucciones sobre medidas de emergencia, síntomas y contramedidas

Las medidas de emergencia/antídotos se guían por los síntomas que suceden como efectos no deseados y son aplicadas por el personal médico. Se recomiendan en relación a los síntomas generales que suceden en el contexto de reacciones alérgicas a HYLASE® "Dessau".

Síntomas	Contramedidas
Síntomas subjetivos (náuseas etc.)	Interrupción de las inyecciones
Síntomas dérmicos (la piel se despelleja, urticaria, etc.)	Antihistamínicos
Taquicardia, caída de presión Riva-Rocci (<90 mm Hg sist.)	Corticosteroides i.v. (p.ej., 100 a 200 mg de prednisolona)
Disnea, shock	Perfusión de adrenalina, oxígeno, corticosteroides a altas dosis i.v. (hasta 1 g de prednisolona), reposición de volúmenes
Paro cardíaco o respiratorio	Reanimación

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto informe a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

El efecto de aceleración de la resorción de HYLASE® "Dessau" se puede reducir o inhibir con un tratamiento simultáneo con las siguientes sustancias medicinales:

Fármacos antihistamínicos, derivados del ácido salicílico, heparina, morfina, condroitin sulfato B, ácido coleico, dicumarol, vitamina C, flavonoides. HYLASE® "Dessau" es incompatible con detergentes sulfonados e iones de metales pesados (Fe, Mn, Cu, Zn, Hg).

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras sustancias medicinales pueden producir un aumento de los efectos de HYLASE® "Dessau" p.ej., la adrenalina, la histamina, el calcio y los fosfatos aumentan la actividad dependiente de pH y temperatura de la enzima.

La mezcla con soluciones de adrenalina o heparina puede producir turbidez. La recomendación es por lo tanto inyectar estos preparados por separado cuando están combinados.

Uso de Hylase® "Dessau" 150 U. I. con los alimentos y bebidas

No debe beber alcohol antes de, durante y directamente después de un tratamiento con HYLASE® "Dessau" puesto que la preparación aumenta la acción del alcohol.

Vía de administración: Conjuntival

Dosificación y Grupo etario:

No se dispone de datos de estudios para pacientes que generalmente están subrepresentados, como embarazadas o mujeres que amamantan, pacientes con insuficiencia hepática, cardiovascular o renal, pacientes inmunocomprometidos, niños. Esta falta de datos del estudio se evaluó como que no afecta la especificación de seguridad del producto destinado a administración única en las indicaciones dadas.

Los pacientes con indicaciones oftalmológicas estaban en el rango de 23 a 89 años, la mayoría de ellos 60 años y mayores.

Los voluntarios sanos eran de menor edad, es decir, de 18 a 40 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020016786 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V03 marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20201037355
- Información para prescribir V03 marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20201037355
- Instructivo de uso V03 marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20201037355

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado No. 20211129123 del 02/07/2021 y requiere mayor estudio.

3.6.3. PRIVIGEN 10% (10G/100 ML)

Expediente : 20014500
Radicado : 20211096115
Fecha : 18/05/2021
Interesado : CSL Behring Colombia, S.A.S.

Composición:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal 100 mg (pureza de al menos 98% IgG)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento reconstitutivo en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con alteración en la producción de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y fallo comprobado de anticuerpos específicos (PSAF)* o IgG nivel sérico de <4 g/l.

*PSAF = incapacidad de acumular al menos un aumento de 2 veces en el título de anticuerpos IgG frente a polisacáridos neumocócicos y vacunas de antígenos polipeptídicos.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Púrpura trombocitopénica inmune (PTI), en pacientes con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en combinación con ácido acetilsalicílico: ver sección 4.2.).
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). La experiencia es limitada en el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC.
- Neuropatía motora multifocal (NMM)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes.

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar anafilaxia.

Pacientes con hiperprolinemia tipo I o II.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada debe respetarse estrictamente. Los pacientes se deben monitorizar estrechamente durante todo el periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia:

- En caso de velocidad de perfusión alta.
- En pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA.
- En los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando ha transcurrido un tiempo prolongado desde la perfusión anterior.

Acta No. 15 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la perfusión inicial lenta del producto (0,3 ml/kg de peso corporal por hora).
- Durante todo el periodo de perfusión, se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes. En particular, que los pacientes que no hayan recibido nunca tratamiento con inmunoglobulina humana normal, los pacientes a los que se cambie el tratamiento con otro producto de IgIV, o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la perfusión anterior, se les vigile durante la primera perfusión y durante la primera hora después de esta primera perfusión, a fin de detectar posibles signos adversos. Se debe observar a todos los demás pacientes por lo menos durante 20 minutos después de la administración.

En el caso de que se produzca una reacción adversa, se reducirá la velocidad de administración o se interrumpirá la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de las reacciones adversas.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere

- una hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión de IgIV,
- una monitorización adecuada de la diuresis,
- una monitorización de los niveles de creatinina en suero,
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

En el caso de pacientes que padecen diabetes mellitus y requieren la dilución de Privigen a concentraciones más bajas, debe tenerse en cuenta la presencia de glucosa en el diluyente recomendado.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes y se producen en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencia de IgA selectiva en la que la deficiencia de IgA es la única anomalía reseñable.

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar un descenso de la presión arterial con reacciones anafilactoides, incluso en los casos de pacientes que han tolerado bien un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana normal.

Si se produce un choque, se debe administrar el tratamiento médico habitual para estados de choque.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos eritrocíticos 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 productivo de Privigen incluye una etapa de cromatografía de inmunoafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente los anticuerpos de los grupos sanguíneos A y B (isoaglutininas A y B). Los datos clínicos con Privigen producido con la etapa IAC muestran reducciones estadísticamente significativas de la anemia hemolítica.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han producido casos aislados de disfunción renal/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis, así como de coagulación intravascular diseminada y muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se han administrado de una vez o divididas a lo largo de varios días; grupo sanguíneo distinto de 0 y estados inflamatorios subyacentes. Puesto que este acontecimiento se comunicó con frecuencia en pacientes con un grupo sanguíneo distinto de cero que recibieron altas dosis para indicaciones que no sean la IDP, se recomienda una vigilancia más estricta. La hemólisis se ha notificado raramente en pacientes que reciben un tratamiento reconstitutivo para la IDP.

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 o después de la perfusión de IgIV, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con IgIV.

El síndrome comienza por lo general entre varias horas y dos días después de iniciar el tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo han encontrado con frecuencia la presencia de pleocitosis con niveles de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, así como niveles elevados de proteínas con valores de hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede producirse más frecuentemente en asociación con un tratamiento de altas dosis (2 g/kg de peso corporal) de IgIV.

Los pacientes que presenten estos signos y síntomas se deben someter a un examen neurológico completo, incluidos estudios del LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a la remisión de la SMA en varios días sin secuelas.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de episodios tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Debe tenerse cuidado al recetar y perfundir IgIV en los pacientes obesos y en los pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios trombóticos (por ejemplo, edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con incremento de la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de perfusión y a la menor dosis posible basadas en el juicio clínico.

Insuficiencia renal aguda

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en los pacientes que reciben tratamiento con IgIV.

En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales se deben evaluar antes de la perfusión de IgIV, particularmente en los pacientes que se considere que tienen un riesgo potencial aumentado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y de nuevo a intervalos apropiados.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de IgIV. Si bien estas notificaciones de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos medicamentos con IgIV autorizados que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representaron una cantidad desproporcionada del número total. En los pacientes con riesgo puede plantearse el uso de medicamentos con IgIV que no contienen sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los medicamentos con IgIV deben administrarse a la mínima velocidad de perfusión y a la mínima dosis posible basadas en el juicio clínico.

Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IgIV, ha habido algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI, por sus siglas en inglés)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan generalmente durante o dentro de las 6 horas posteriores a una transfusión, a menudo en 1-2 horas.

Por lo tanto, los receptores de IgIV deben ser monitorizados y la perfusión de IgIV se debe detener inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere la gestión inmediata de la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva que se produce en la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos confusos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos eritrocitarios, como son la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Agentes transmisibles

Privigen se produce a partir de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se cuentan la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, y la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Acta No. 15 de 2021 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 virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es tranquilizadora en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad vírica.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 2,3 mg de sodio por 100 ml, equivalente a 0,12% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que se apliquen las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo a la población pediátrica. En los informes de poscomercialización se observa que las indicaciones de dosis altas de IgIV en niños, particularmente en la enfermedad de Kawasaki, están asociadas con una mayor tasa de informe de reacciones hemolíticas en comparación con otras indicaciones de IgIV en niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En relación con la administración intravenosa de inmunoglobulina humana pueden producirse, en ocasiones, reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar 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 la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida).

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV.

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Tabla de las reacciones adversas

Se realizaron siete ensayos clínicos con Privigen, los cuales incluyeron pacientes con IDP, PTI y PDIC. En el ensayo pivotal de inmunodeficiencia primaria, 80 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. De estos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión de inmunodeficiencia primaria, 55 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. Otro ensayo clínico incluyó a 11 pacientes con IDP en Japón. Dos estudios de PTI se realizaron con 57 pacientes cada uno. Dos estudios PDIC se realizaron con 28 y 207 pacientes, respectivamente.

La mayor parte de las reacciones adversas (RA) observadas en los siete ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en los siete ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$). Para las notificaciones de RA espontáneas de poscomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica) ^β , leucopenia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Anisocitosis (incluyendo microcitosis)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Trombocitosis		Raras
	Recuento de neutrófilos disminuido	No conocida	No conocida
Trastorno del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Choque anafiláctico	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Mareos (incluyendo vértigo)	Frecuentes	Poco frecuentes
	Somnolencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Temblores		Raras
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia),	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión		Raras
	Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico)	Poco frecuentes	Raras
	Lesión pulmonar aguda producida por transfusión	No conocida	No conocida

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluyendo dolor torácico, malestar torácico, respiración dolorosa)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal		Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la piel (incluyendo erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación de la piel)	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluyendo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes	Raras
	Insuficiencia renal aguda	No conocida	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia, dolor de cuello, dolor facial), pirexia (incluyendo escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, vesiculación orofaríngea, sensación de presión en la garganta.	Muy frecuentes	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes
	Astenia (incluyendo debilidad muscular)		Poco frecuentes
	Dolor en el lugar de la inyección (incluyendo molestias en el lugar de perfusión)	Poco frecuentes	Raras
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina (incluyendo disminución del recuento de hematíes, disminución del hematocrito), prueba de Coombs (directa) positiva incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre.	Frecuentes	Poco frecuentes

β La frecuencia se calcula en base a los estudios completados antes de la implementación de la etapa de reducción de isoaglutininas por cromatografía de inmutoadfinidad (IAC) en la fabricación de Privigen.

En un estudio de seguridad posautorización (PASS): "El uso de Privigen y la anemia hemolítica en adultos y niños y el perfil de seguridad de Privigen en niños con PDIC – Un estudio de cohorte observacional basado en hospitales en los EE.UU.", que evaluó los datos de 7.759 pacientes que recibieron Privigen, identificando 4 casos de anemia hemolítica después de la IAC versus 9.439 pacientes que recibieron Privigen identificando 47 casos de anemia hemolítica antes de la IAC (valor basal), se demostró una reducción estadísticamente significativa del 89% en la tasa general de anemia hemolítica probable basada en una tasa de incidencia de 0,11 ajustado para el entorno hospitalario/ambulatorio, la edad, el sexo, la dosis de Privigen y la indicación de uso de Privigen (valor p unilateral



<0,01). Los casos probables de anemia hemolítica se definieron mediante los códigos de alta hospitalaria de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-9 o CIE-10 específicos para la anemia hemolítica. Los posibles casos de anemia hemolítica consistieron en una reacción transfusional no especificada identificada mediante los códigos de alta de la CIE-9 o la CIE10 o mediante la revisión de las descripciones de los cargos hospitalarios en asociación temporal con una haptoglobina, una prueba de antiglobulina directa o antiglobulina indirecta realizada en el estudio de la anemia hemolítica.

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 que tienen lugar en los niños, es ligeramente superior que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir, durante un período de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirrubeola, antiparotiditis, y antivaricela. 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 del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que en la población pediátrica puedan tener lugar las mismas interacciones mencionadas en los adultos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento reconstitutivo debe ser iniciado y supervisado por un médico que posea experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis y la pauta de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento reconstitutivo, puede ser necesario individualizar la posología para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso. Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía.

Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

La pauta de dosificación debe alcanzar una concentración mínima de IgG (determinada antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se precisan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para que se produzca el reequilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal en una sola dosis, y después, por lo menos 0,2 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.

La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de IgG de 6 g/l es de aproximadamente 0,2 a 0,8 g/kg de peso corporal al mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas de IgG se deben medir y evaluar en combinación con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar a niveles mínimos más altos.

Inmunodeficiencias secundarias

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. La dosis recomendada es de 0,2 - 0,4 g/kg de peso corporal cada tres a cuatro semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según sea necesario para lograr una protección óptima contra las infecciones, un aumento puede ser necesario en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Existen dos pautas de tratamiento posibles:

- 0,8 a 1 g/kg de peso corporal el primer día, que puede repetirse en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg de peso corporal una vez al día durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si se producen recidivas.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de peso corporal al día, durante 5 días (posible repetición de la dosificación en caso de recidiva).

Enfermedad de Kawasaki

Se debe administrar 2,0 g/kg de peso corporal como dosis única.

Los pacientes deben 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 efecto del tratamiento se debe evaluar después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrada durante 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento debe ser evaluado después de cada ciclo. Si se observa un efecto de tratamiento insuficiente después de 6 meses, el tratamiento se debe suspender.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Las recomendaciones posológicas se resumen en el siguiente cuadro:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Tratamiento reconstitutivo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas, a fin de obtener concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 6 g/l
Inmunodeficiencias secundarias (como se define en 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de al menos 6 g/l
Inmunomodulación		
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	0,8 - 1 g/kg peso corporal o 0,4 g/kg peso corporal al día	En el primer día, posiblemente repetido una vez en un plazo de 3 días Durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg peso corporal al día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg peso corporal	En una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*	Dosis inicial: 2 g/kg de peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg de peso corporal	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg peso corporal o 2 g/kg peso corporal	Durante 2 a 5 días consecutivos Cada 2 a 4 semanas o cada 4 a 8 semanas durante 2 a 5 días



*La dosis está basada en la dosis usada en los estudios clínicos realizados con Privigen. La duración del tratamiento más allá de 25 semanas debe estar sujeta al criterio de los médicos en base a la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento a largo plazo. La dosis y los intervalos pueden tener que adoptarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, pues ésta viene determinada en cada indicación por el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible para requerir un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Población de edad avanzada

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Privigen se debe perfundir por vía intravenosa a una velocidad inicial de perfusión es de 0,3 ml/kg de peso corporal por hora durante aproximadamente 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración se puede ir aumentando de forma gradual hasta 4,8 ml/kg de peso corporal por hora.

En pacientes con inmunodeficiencia primaria que han tolerado bien la velocidad de perfusión de 4,8 ml/kg de peso corporal por hora, la velocidad puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 7,2 ml/kg de peso corporal por hora.

Si se desea proceder a una dilución antes de la perfusión, Privigen se puede diluir con una solución de glucosa al 5% hasta obtener una concentración final de 50 mg/ml (5%).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211096115
- Información para prescribir versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211096115

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración sucinta Basada en CCDSV7.0_CCDSV8.0 allegado mediante radicado No. 20211096115

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.4 PREVENAR® VACUNA CONJUGADA NEUMOCOCICA (DIFTERIA CRM 197 PROTEÍNA)

Expediente : 20011362
Radicado : 20191179907 / 20201133536
Fecha : 03/08/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada 0,5 mL de Suspensión Inyectable contiene 2,2 mcg de polisacárido de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F; 4,4 mcg del serotipo 6B; 32 mcg de proteína transportadora CRM 197

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos entre 18 y 49 años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*, en personas con uno o más factores de riesgo para infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, entre otros los siguientes:

- Personas inmunocompetentes: Personas con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus. Personas con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo. Personas con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía). Personas que viven en entornos o ambientes sociales especiales: Implantes cocleares, tabaquismo. Personas inmunocomprometidas: Aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

Precauciones y advertencias:

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión médica apropiados deberán estar siempre disponibles en caso de que se presente un evento anafiláctico, lo cual es poco frecuente, luego de la administración de la vacuna.

La administración de Prevenar® 13 valente se debe posponer en sujetos que sufren de enfermedades febriles graves agudas.

Como ocurre con todas las inyecciones intramusculares, Prevenar® 13 valente se debe administrar con precaución a lactantes, niños o adultos con trombocitopenia o con algún trastorno de la coagulación o que están recibiendo terapia anticoagulante.

Prevenar® 13 valente únicamente protegerá contra los serotipos del *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna y no protegerá contra otros microorganismos que causen la enfermedad invasiva, la neumonía o la otitis media.

Como ocurre con cualquier vacuna, es posible que Prevenar® 13 valente no proteja contra la enfermedad neumocócica a todos los individuos que reciben la vacuna.

Pacientes con respuesta inmune deteriorada

Individuos con respuesta inmune deteriorada, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, pueden tener una respuesta reducida de los anticuerpos a la inmunización activa.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad para un número limitado de individuos con enfermedad de células falciformes, infección por VIH, o con un trasplante de células madre hematopoyéticas.

No se dispone de la información de seguridad e inmunogenicidad para Prevenar 13 para individuos en otros grupos inmuno-comprometidos (p.ej. síndrome nefrótico o neoplasias) y las vacunas deberán ser consideradas en una base individual.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Datos limitados han demostrado que la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (serie primaria de 3 dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes con anemia de células falciformes con un perfil de seguridad similar al observado en grupos que no están en alto riesgo.

La utilización de la vacuna neumocócica conjugada no reemplaza la utilización de la PPSV23 en niños ≥ 24 meses de edad con anemia de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o que se encuentren inmunocomprometidos de alguna forma. No se encuentran disponibles datos sobre vacunación secuencial con Prevenar® 13 valente luego de la PPSV23; los datos sobre vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente seguida de la vacunación con PPSV23 son limitados.

Como ocurre con todas las vacunas pediátricas inyectables, se debe considerar el posible riesgo de apnea cuando se administra la serie primaria de vacunación a los lactantes prematuros. Se debe considerar la necesidad de vigilancia durante al menos 48 horas después de la vacunación para los lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 30 semanas de gestación) que se encuentran hospitalizados en el momento de la administración recomendada.

Como el beneficio de la vacunación en este grupo de lactantes es alto, la vacunación no se debe negar o aplazar.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando Prevenar 13 es administrado de manera concomitante con Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a aquellas observadas con la administración concomitante de Prevenar (7-valente) y Infanrix hexa. Fueron observados aumentos en las tasas de notificación de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiposensible (EHS) con la administración concomitante de Prevenar 13 e Infanrix hexa.

El tratamiento antipirético debe ser iniciado de acuerdo con las guías de tratamiento local para niños con trastornos convulsivos o historia previa de convulsiones febriles y para todos los niños que reciban Prevenar 13 simultáneamente con vacunas que contengan pertusis de células completas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad durante el embarazo.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad durante la lactancia. Se desconoce si los antígenos de la vacuna o los anticuerpos son excretados en la leche humana.

Reacciones adversas:

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

En un estudio clínico (0887X-100811) con vacuna conjugada 7 valente en bebés vacunados a los 2, 3, y 4 meses de edad, se informó de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a tasas más altas entre bebés que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7 valente concomitantemente con Infanrix hexa[®] (28,3 a 42,3%) que en bebés que recibieron Infanrix hexa[®] solo (15,6 a 23,1%). Después de una dosis de refuerzo a los 12-15 meses de edad, la tasa de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ fue del 50,0% en bebés que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7 valente e Infanrix hexa[®] al mismo tiempo en comparación con el 33,6% en bebés que recibieron Infanrix hexa solamente. Estas reacciones fueron en su mayoría moderadas (menos que o igual a 39°C) y transitorias.

Información adicional en poblaciones especiales

Niños y adolescentes con anemia de células falciformes, infección por VIH tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas como niños y adolescentes de 2-17 años de edad, excepto que el dolor de cabeza, vómito, diarrea, pirexia, fatiga, artralgia y mialgia fueron muy comunes.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Una tendencia a la disminución de la frecuencia de las reacciones adversas se asoció con la edad, los adultos > 65 años (independientemente del estado de vacunación antineumocócica previa) reportaron menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes, con reacciones adversas en general más frecuentes en adultos de 18 a 29 años de edad.

En general, las categorías de frecuencia fueron similares en los adultos de 18-49 años en comparación con los adultos > 50 años de edad, con excepción de vómito que fue muy común ($\geq 1/10$) en adultos mayores de 18-49 años y común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos > 50 años de edad

Información adicional en poblaciones especiales

Los adultos infectados por VIH tienen frecuencias similares de reacciones adversas que los

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

adultos de 50 años de edad o más, excepto que la fiebre y el vómito fueron muy comunes y las náuseas fueron comunes.

Reacciones adversas encontradas en estudios clínicos con Prevenar® 13 valente

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Estos datos se obtuvieron de estudios clínicos en los que Prevenar® 13 valente se administró simultáneamente con otras vacunas de rutina durante la niñez.

Tabla de Reacciones Adversas				
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000
Trastornos del sistema inmune				Reacción de hipersensibilidad que incluye edema facial, disnea, broncoespasmo.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito.			
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad.		Llanto.	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia / aumento del sueño; sueño inquieto o disminuido.		Convulsiones (incluidas las convulsiones febriles).	Episodios de hipotonía-hiporrespuesta.
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómito.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea.	Urticaria o erupción cutánea similar a urticaria.	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre, eritema en el sitio de inyección, induración / hinchazón o dolor / sensibilidad. Eritema o induración / hinchazón en el sitio de inyección de 2,5 cm a 7,0 cm (después de la dosis en niños pequeños y en niños mayores [edad 2 a 5 años]).	Fiebre mayor de 39 °C; eritema o induración / hinchazón de 2,5 cm a 7,0 cm en el sitio de inyección (después de las series para lactantes); dolor / sensibilidad en el sitio de inyección que interfiere con el movimiento.	Induración / hinchazón o eritema de más de 7,0 cm en el sitio de inyección.	

Niños y adolescentes de 5-17 años de edad

Las reacciones adversas más comunes en niños y adolescentes de 5-17 años de edad fueron:

Tabla de Reacciones Adversas		
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	
Trastornos Psiquiátricos	Irritabilidad	
Trastornos de Sistema Nervioso	Somnolencia / aumento del sueño, sueño inquieto / disminución del sueño	Cefalea
Trastornos gastrointestinal		Diarrea; vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea; urticaria o erupción cutánea similar a urticaria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Eritema en el sitio de vacunación, induración/inflamación o dolor/sensibilidad; sensibilidad en el sitio de vacunación (incluido deterioro del movimiento)	Fiebre

Otras reacciones adversas observadas en otros grupos etarios pueden también aplicar a este grupo etario, sin embargo, debido al tamaño pequeño de la muestra del estudio (6096A1-3011) no fueron observados.

Adultos de 18 años y mayores

Tabla de Reacciones Adversas			
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a < 1/100
Trastornos del sistema inmune			Reacción de hipersensibilidad incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómito (en adultos de 18-49 años)	Vómito (en adultos de 50 años y mayores)	Nausea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Aparición o agravamiento de dolor articular generalizado; aparición o agravamiento de dolor muscular generalizado.		
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Escalofríos; fatiga; eritema en el sitio de vacunación, induración / inflamación en el sitio de vacunación; Dolor / sensibilidad en el sitio de vacunación; limitación en el movimiento de los brazos.	Fiebre	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de vacunación

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de las reacciones adversas si Prevenar® 13 valente se administraba a adultos vacunados previamente con PPSV23 o en adultos no vacunados con PPSV23. Las categorías de frecuencia para todas las reacciones adversas de los adultos de 50 a 64 años de edad y adultos mayores de 65 años de edad fueron similares.

Reacciones adversas solicitadas en estudios de Prevenar® 13 valente y VII en adultos.

Las frecuencias de las reacciones locales en los adultos de 50-59 años de edad y en adultos mayores de 65 años de edad fueron similares después de la administración de Prevenar® 13 valente con VII comparadas con las frecuencias presentadas con la administración de Prevenar® 13 valente sola.

Se observaron frecuencias mayores en algunas reacciones sistémicas solicitadas cuando Prevenar® 13 valente se administraba concomitantemente con VII comparadas con VII sola (cefalea, escalofríos, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor muscular y en las articulaciones) o cuando Prevenar® 13 valente se administraba sola (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y dolor en las articulaciones).

Reacciones adversas producidas por Prevenar® 13 Valente a partir de la experiencia post-comercialización.

Aunque las siguientes reacciones adversas no fueron observadas en los estudios clínicos, se consideran reacciones adversas para Prevenar® 13 valente por estar reportadas durante la experiencia post-comercialización.

Debido a que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, las frecuencias no se pudieron determinar y por lo tanto se consideran como no conocidas.

Tabla de Reacciones Adversas	
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)*
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la vacunación
Trastornos del sistema Inmune	Reacción anafiláctica/anafilactoide que incluye shock
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema; eritema multiforme
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Dermatitis en el sitio de vacunación; urticaria en el sitio de vacunación; prurito en el sitio de vacunación
*Reacciones Adversas identificadas en la post-comercialización	

Interacciones:

Las diferentes vacunas inyectables se deben aplicar siempre en sitios de vacunación diferentes.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Prevenar® 13 valente se puede administrar con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sean presentes en vacunas monovalentes o vacunas combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular o de células completas, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis A, hepatitis B, meningocócica serogrupo C, sarampión, paperas, rubeola, varicela y rotavirus.

Prevenar® 13 valente puede ser administrado concomitantemente entre los 12-23 meses de edad junto con la vacuna contra los serogrupos polisacáridos meningocócicos conjugados con toxoide tetánico A, C, W e Y.

Los datos de un estudio clínico post-comercialización que evaluó el impacto del uso profiláctico de los antipiréticos en la respuesta inmune al Prevenar® 13 valente sugieren que la administración concomitante de paracetamol podría reducir la respuesta inmune al Prevenar® 13 valente luego de la serie para lactantes. Las respuestas a la dosis de refuerzo administrada a los 12 meses no se vieron afectadas. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En niños y adolescentes no existen datos sobre la administración concomitante de Prevenar® 13 valente con la vacuna contra el papiloma humano (HPV por sus siglas en inglés), vacuna conjugada contra el meningococo (MCV4 por sus siglas en inglés) y la vacuna contra el tétano, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap por sus siglas en inglés).

Adultos de 18 a 49 años de edad

No hay datos actualmente disponibles respecto al uso concomitante con otras vacunas.

Adultos de 50 o más de años de edad

Prevenar® 13 Valente se puede administrar concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (VTI).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Únicamente para uso intramuscular.

La dosis es de 0,5 mL administrada intramuscularmente, teniendo cuidado de no aplicar la inyección dentro o cerca de nervios y vasos sanguíneos. La vacuna NO se debe inyectar en el área glútea. No administrar Prevenar® 13 valente por vía intravascular.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Prevenar® 13 valente en niños menores de 6 semanas.

Lactantes y niños de 6 semanas a 17 años de edad (antes de cumplir 18 años)

Se recomienda que los lactantes que reciben la primera dosis de Prevenar® 13 valente completen el programa de vacunación con Prevenar® 13 valente.

Programa de vacunación

Inmunización primaria

Para lactantes, la serie de inmunización recomendada de Prevenar® 13 valente consiste en 3 dosis de 0,5 mL cada una, con intervalos de separación de aproximadamente 2 meses, seguidas por una cuarta dosis de 0,5 mL a los 12-15 meses de edad. La edad usual para la primera dosis es 2 meses de edad, pero se puede suministrar a lactantes desde las 6 semanas de edad. El intervalo recomendado de administración entre dosis es de 4-8 semanas. La cuarta dosis (refuerzo) se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

Programa de vacunación de rutina para Prevenar® 13 valente en lactantes y niños pequeños				
Dosis	Dosis 1 [†]	Dosis 2 [†]	Dosis 3 [†]	Dosis 4 [‡]
Edad para la Dosis	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses
* La dosis 1 se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad. † El intervalo de administración recomendado entre dosis es de 4-8 semanas. ‡ La cuarta dosis se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.				

Como alternativa, cuando Prevenar® 13 valente se suministra como parte de un programa de inmunización rutinaria para lactantes, se podrá considerar un esquema de 3 dosis. La

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

primera dosis se puede administrar a partir de los 2 meses de edad, la segunda dosis 2 meses después y la tercera dosis (refuerzo) se recomienda entre los 11 y 15 meses de edad.

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para bebés pre-término (<37 semanas de gestación)

En bebés pre-termino, la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis, cada una de 0,5 ml. La serie primaria para bebés consta de 3 dosis, siendo administrada la primera dosis a los dos meses de edad, con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. La primera dosis puede ser administrada a partir de las 6 semanas de edad. La cuarta dosis (refuerzo) se recomienda aproximadamente a los 12 meses de edad.

Para los niños que tienen edades mayores a las establecidas en los programas rutinarios para lactantes aplica el siguiente programa para Prevenar® 13 valente.

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes de cumplir 6 años)	
Edad a la primera dosis	Número total de dosis de 0,5 mL
7-11 meses de edad	3*
12-23 meses de edad	2†
≥24 meses a 5 años de edad	1
* 2 dosis aplicadas con un intervalo de al menos 4 semanas; la tercera dosis después del primer año de edad, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses. † 2 dosis con un intervalo de separación de al menos 2 meses.	

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños de 12 meses a 5 años de edad que no completaron la vacunación con Prevenar® 13 valente

Para niños de 7 meses a 5 años de edad que no recibieron ninguna dosis previa de Prevenar® 13 valente, ver el Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes del 6º cumpleaños).

Los niños considerados vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13 valente son niños que han recibido 3 o menos dosis de Prevenar® 13 valente antes de los 12 meses de edad y ninguna dosis de Prevenar® 13 valente después de los doce meses de edad o niños que no completaron el programa de vacunación recomendado apropiado para la edad para niños no vacunados previamente.

Para niños de 12 meses a 5 años de edad con algún programa de Prevenar® 13 valente incompleto aplica el siguiente programa para completar el programa de inmunización de Prevenar® 13 valente:

Programa de vacunación para niños de 12 meses a 5 años de edad no vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13 valente		
Edad actual (meses)	Antecedente previo de vacunación con Prevenar® 13 valente	Número total de dosis de 0,5 mL
12-23 meses	1 dosis <12 meses	2*

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

	2 o 3 dosis <12 meses	1†
24-71 meses	Cualquier programa incompleto	1†
* Al menos 2 dosis con un intervalo de 2 meses y separadas de la primera dosis por al menos 2 meses		
† Separadas de la dosis previa por al menos dos meses		

Las respuestas inmunitarias inducidas por este programa de Prevenar® 13 valente pueden producir concentraciones de anticuerpos más bajas en comparación con las concentraciones de anticuerpos después de 4 dosis de Prevenar® 13 valente (administradas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses).

La inmunidad protectora para los seis nuevos serotipos incluidos en Prevenar® 13 valente exige la administración a la edad apropiada antes descrita.

Programa de Prevenar® 13 valente para niños de 24 meses a 17 años de edad

Los niños de 24 meses a 5 años de edad y los niños de 6 años a 17 años de edad pueden recibir una única dosis de Prevenar® 13 valente sin importar si han sido o no vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente. Si se les administró previamente la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, deben transcurrir al menos 8 semanas antes de recibir Prevenar® 13 valente.

En niños de 5-10 años de edad que recibieron una única dosis de Prevenar® 13 valente no existió ninguna diferencia en las concentraciones de anticuerpos comparadas con las concentraciones de anticuerpos después de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o Prevenar® 13 valente. En niños de 10-17 años de edad, las respuestas de anticuerpos funcionales fueron comparables a las del grupo de 5 <10 años de edad después de que cada grupo recibió una única dosis de Prevenar® 13 valente.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Prevenar® 13 valente debe administrarse como una única dosis a adultos de 18 años de edad y mayores incluidos los vacunados previamente con la vacuna neumocócica polisacárida.

No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenar® 13 valente. Para directrices específicas, consultar las recomendaciones locales.

Población geriátrica

Prevenar® 13 valente ha demostrado que es segura e inmunógena en poblaciones geriátricas.

De 48.806 adultos en 7 estudios (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) del programa de desarrollo clínico que recibieron la vacuna Prevenar® 13 Valente, 30.793 (63,1%) tenían de 65 a 74 años de edad y 14.498 (29,7%) tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad o inmunogenicidad entre las personas de 65 a 74 años de edad y las personas mayores de 75 años de edad.

Poblaciones especiales

Los individuos que pueden estar en mayor riesgo de infección neumocócica (por ejemplo, individuos con anemia de células falciformes o infección por VIH) incluidos aquellos previamente vacunados con una o más dosis de la vacuna polisacárida antineumocócica



23-valente (PPSV23), pueden recibir al menos una dosis de Prevenar® 13 valente.

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. 2020004734 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDS: 23.0 + 24.0 allegado mediante radicado No. 20191179907
- Información para prescribir Versión CDS: 23.0 + 24.0 allegado mediante radicado No. 20191179907

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de (2019), numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 0,5 mL de Suspensión Inyectable contiene 2,2 mcg de polisacarido de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F; 4,4 mcg del serotipo 6B; 32 mcg de proteína transportadora CRM 197

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos entre 18 y 49 años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*, en personas con uno o más factores de riesgo para infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, entre otros los siguientes:

- **Personas inmunocompetentes:** Personas con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus. Personas con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo. Personas con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía). Personas que viven en entornos o ambientes sociales especiales: Implantes cocleares, tabaquismo. Personas inmunocomprometidas: Aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

Precauciones y advertencias:

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión médica apropiados deberán estar siempre disponibles en caso de que se presente un evento anafiláctico, lo cual es poco frecuente, luego de la administración de la vacuna.

La administración de Prevenar® 13 valente se debe posponer en sujetos que sufren de enfermedades febriles graves agudas.

Como ocurre con todas las inyecciones intramusculares, Prevenar® 13 valente se debe administrar con precaución a lactantes, niños o adultos con trombocitopenia o con algún trastorno de la coagulación o que están recibiendo terapia anticoagulante.

Prevenar® 13 valente únicamente protegerá contra los serotipos del *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna y no protegerá contra otros microorganismos que causen la enfermedad invasiva, la neumonía o la otitis media.

Como ocurre con cualquier vacuna, es posible que Prevenar® 13 valente no proteja contra la enfermedad neumocócica a todos los individuos que reciben la vacuna.

Pacientes con respuesta inmune deteriorada

Individuos con respuesta inmune deteriorada, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, pueden tener una respuesta reducida de los anticuerpos a la inmunización activa.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad para un número limitado de individuos con enfermedad de células falciformes, infección por VIH, o con un trasplante de células madre hematopoyéticas.

No se dispone de la información de seguridad e inmunogenicidad para Prevenar 13 para individuos en otros grupos inmuno-comprometidos (p.ej. síndrome nefrótico o neoplasias) y las vacunas deberán ser consideradas en una base individual.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Datos limitados han demostrado que la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (serie primaria de 3 dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes con anemia de células falciformes con un perfil de seguridad similar al observado en grupos que no están en alto riesgo.

La utilización de la vacuna neumocócica conjugada no reemplaza la utilización de la PPSV23 en niños ≥ 24 meses de edad con anemia de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o que se encuentren inmunocomprometidos de alguna forma. No se encuentran disponibles datos sobre vacunación secuencial con Prevenar® 13 valente luego de la PPSV23; los datos sobre vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente seguida de

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la vacunación con PPSV23 son limitados.

Como ocurre con todas las vacunas pediátricas inyectables, se debe considerar el posible riesgo de apnea cuando se administra la serie primaria de vacunación a los lactantes prematuros. Se debe considerar la necesidad de vigilancia durante al menos 48 horas después de la vacunación para los lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 30 semanas de gestación) que se encuentran hospitalizados en el momento de la administración recomendada.

Como el beneficio de la vacunación en este grupo de lactantes es alto, la vacunación no se debe negar o aplazar.

Cuando Prevenar 13 es administrado de manera concomitante con Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a aquellas observadas con la administración concomitante de Prevenar (7-valente) y Infanrix hexa. Fueron observados aumentos en las tasas de notificación de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiposensible (EHS) con la administración concomitante de Prevenar 13 e Infanrix hexa.

El tratamiento antipirético debe ser iniciado de acuerdo con las guías de tratamiento local para niños con trastornos convulsivos o historia previa de convulsiones febriles y para todos los niños que reciban Prevenar 13 simultáneamente con vacunas que contengan pertusis de células completas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad durante el embarazo.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad durante la lactancia. Se desconoce si los antígenos de la vacuna o los anticuerpos son excretados en la leche humana.

Reacciones adversas:

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

En un estudio clínico (0887X-100811) con vacuna conjugada 7 valente en bebés vacunados a los 2, 3, y 4 meses de edad, se informó de fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ a tasas más altas entre bebés que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7 valente concomitantemente con Infanrix hexa[®] (28,3 a 42,3%) que en bebés que recibieron Infanrix hexa[®] solo (15,6 a 23,1%). Después de una dosis de refuerzo a los 12-15 meses de edad, la tasa de fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ fue del 50,0% en bebés que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7 valente e Infanrix hexa[®] al mismo tiempo en comparación con el 33,6% en bebés que recibieron Infanrix hexa solamente. Estas reacciones fueron en su mayoría moderadas (menos que o igual a 39°C) y transitorias.

Información adicional en poblaciones especiales

Niños y adolescentes con anemia de células falciformes, infección por VIH tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas como niños y adolescentes de 2-17 años de edad, excepto que el dolor de cabeza, vómito, diarrea, pirexia, fatiga, artralgia y mialgia fueron muy comunes.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Una tendencia a la disminución de la frecuencia de las reacciones adversas se asoció con la edad, los adultos > 65 años (independientemente del estado de vacunación

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

antineumocócica previa) reportaron menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes, con reacciones adversas en general más frecuentes en adultos de 18 a 29 años de edad.

En general, las categorías de frecuencia fueron similares en los adultos de 18-49 años en comparación con los adultos > 50 años de edad, con excepción de vómito que fue muy común ($\geq 1/10$) en adultos mayores de 18-49 años y común ($\geq 1/100$ a $<1/10$) en adultos > 50 años de edad

Información adicional en poblaciones especiales

Los adultos infectados por VIH tienen frecuencias similares de reacciones adversas que los adultos de 50 años de edad o más, excepto que la fiebre y el vómito fueron muy comunes y las náuseas fueron comunes.

Reacciones adversas encontradas en estudios clínicos con Prevenar® 13 valente

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Estos datos se obtuvieron de estudios clínicos en los que Prevenar® 13 valente se administró simultáneamente con otras vacunas de rutina durante la niñez.

Tabla de Reacciones Adversas				
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $<1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$
Trastornos del sistema inmune				Reacción de hipersensibilidad que incluye edema facial, disnea, broncoespasmo.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito.			
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad.		Llanto.	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia / aumento del sueño; sueño inquieto o disminuido.		Convulsiones (incluidas las convulsiones febriles).	Episodios de hipotonía-hiporrespuesta.
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómito.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea.	Urticaria o erupción cutánea similar a urticaria.	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre, eritema en el sitio de inyección, induración / hinchazón o dolor / sensibilidad. Eritema o induración / hinchazón en el sitio de inyección de 2,5 cm a 7,0 cm (después de la dosis en niños pequeños y en niños mayores [edad 2 a 5 años]).	Fiebre mayor de 39 °C; eritema o induración / hinchazón de 2,5 cm a 7,0 cm en el sitio de inyección (después de las series para lactantes); dolor / sensibilidad en el sitio de inyección que interfiere con el movimiento.	Induración / hinchazón o eritema de más de 7,0 cm en el sitio de inyección.	

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Niños y adolescentes de 5-17 años de edad
Las reacciones adversas más comunes en niños y adolescentes de 5-17 años de edad fueron:

Tabla de Reacciones Adversas		
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	
Trastornos Psiquiátricos	Irritabilidad	
Trastornos de Sistema Nervioso	Somnolencia / aumento del sueño, sueño inquieto / disminución del sueño	Cefalea
Trastornos gastrointestinal		Diarrea; vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea; urticaria o erupción cutánea similar a urticaria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Eritema en el sitio de vacunación, induración/inflamación o dolor/sensibilidad; sensibilidad en el sitio de vacunación (incluido deterioro del movimiento)	Fiebre

Otras reacciones adversas observadas en otros grupos etarios pueden también aplicar a este grupo etario, sin embargo, debido al tamaño pequeño de la muestra del estudio (6096A1-3011) no fueron observados.

Adultos de 18 años y mayores

Tabla de Reacciones Adversas			
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a < 1/100
Trastornos del sistema inmune			Reacción de hipersensibilidad incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómito (en adultos de 18-49 años)	Vómito (en adultos de 50 años y mayores)	Nausea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Aparición o agravamiento de dolor articular generalizado; aparición o agravamiento de dolor muscular generalizado.		
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Escalofríos; fatiga; eritema en el sitio de vacunación, induración / inflamación en el sitio de vacunación; Dolor / sensibilidad en el sitio de vacunación; limitación en el movimiento de los brazos.	Fiebre	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de vacunación

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de las reacciones adversas si Prevenar® 13 valente se administraba a adultos vacunados

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

previamente con PPSV23 o en adultos no vacunados con PPSV23. Las categorías de frecuencia para todas las reacciones adversas de los adultos de 50 a 64 años de edad y adultos mayores de 65 años de edad fueron similares.

Reacciones adversas solicitadas en estudios de Prevenar® 13 valente y VII en adultos.

Las frecuencias de las reacciones locales en los adultos de 50-59 años de edad y en adultos mayores de 65 años de edad fueron similares después de la administración de Prevenar® 13 valente con VII comparadas con las frecuencias presentadas con la administración de Prevenar® 13 valente sola.

Se observaron frecuencias mayores en algunas reacciones sistémicas solicitadas cuando Prevenar® 13 valente se administraba concomitantemente con VII comparadas con VII sola (cefalea, escalofríos, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor muscular y en las articulaciones) o cuando Prevenar® 13 valente se administraba sola (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y dolor en las articulaciones).

Reacciones adversas producidas por Prevenar® 13 Valente a partir de la experiencia post-comercialización.

Aunque las siguientes reacciones adversas no fueron observadas en los estudios clínicos, se consideran reacciones adversas para Prevenar® 13 valente por estar reportadas durante la experiencia post-comercialización.

Debido a que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, las frecuencias no se pudieron determinar y por lo tanto se consideran como no conocidas.

Tabla de Reacciones Adversas	
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)*
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la vacunación
Trastornos del sistema Inmune	Reacción anafiláctica/anafilactoide que incluye shock
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema; eritema multiforme
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Dermatitis en el sitio de vacunación; urticaria en el sitio de vacunación; prurito en el sitio de vacunación
*Reacciones Adversas identificadas en la post-comercialización	

Interacciones:

Las diferentes vacunas inyectables se deben aplicar siempre en sitios de vacunación diferentes.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Prevenar® 13 valente se puede administrar con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sean presentes en vacunas monovalentes o vacunas combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular o de células completas, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis A, hepatitis B, meningocócica serogrupo C, sarampión, paperas, rubeola, varicela y rotavirus.

Prevenar® 13 valente puede ser administrado concomitantemente entre los 12-23 meses de edad junto con la vacuna contra los serogrupos polisacáridos meningocócicos conjugados con toxoide tetánico A, C, W e Y.

Los datos de un estudio clínico post-comercialización que evaluó el impacto del uso profiláctico de los antipiréticos en la respuesta inmune al Prevenar® 13 valente

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sugieren que la administración concomitante de paracetamol podría reducir la respuesta inmune al Prevenar® 13 valente luego de la serie para lactantes. Las respuestas a la dosis de refuerzo administrada a los 12 meses no se vieron afectadas. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad

En niños y adolescentes no existen datos sobre la administración concomitante de Prevenar® 13 valente con la vacuna contra el papiloma humano (HPV por sus siglas en inglés), vacuna conjugada contra el meningococo (MCV4 por sus siglas en inglés) y la vacuna contra el tétano, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap por sus siglas en inglés).

Adultos de 18 a 49 años de edad

No hay datos actualmente disponibles respecto al uso concomitante con otras vacunas.

Adultos de 50 o más de años de edad

Prevenar® 13 Valente se puede administrar concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (VTI).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Únicamente para uso intramuscular.

La dosis es de 0,5 mL administrada intramuscularmente, teniendo cuidado de no aplicar la inyección dentro o cerca de nervios y vasos sanguíneos. La vacuna NO se debe inyectar en el área glútea. No administrar Prevenar® 13 valente por vía intravascular.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Prevenar® 13 valente en niños menores de 6 semanas.

Lactantes y niños de 6 semanas a 17 años de edad (antes de cumplir 18 años)

Se recomienda que los lactantes que reciben la primera dosis de Prevenar® 13 valente completen el programa de vacunación con Prevenar® 13 valente.

Programa de vacunación

Inmunización primaria

Para lactantes, la serie de inmunización recomendada de Prevenar® 13 valente consiste en 3 dosis de 0,5 mL cada una, con intervalos de separación de aproximadamente 2 meses, seguidas por una cuarta dosis de 0,5 mL a los 12-15 meses de edad. La edad usual para la primera dosis es 2 meses de edad, pero se puede suministrar a lactantes desde las 6 semanas de edad. El intervalo recomendado de administración entre dosis es de 4-8 semanas. La cuarta dosis (refuerzo) se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

Programa de vacunación de rutina para Prevenar® 13 valente en lactantes y niños pequeños				
Dosis	Dosis 1 [†]	Dosis 2 [†]	Dosis 3 [†]	Dosis 4 [†]
Edad para la Dosis	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses
* La dosis 1 se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad. † El intervalo de administración recomendado entre dosis es de 4-8 semanas. † La cuarta dosis se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.				

Como alternativa, cuando Prevenar® 13 valente se suministra como parte de un programa de inmunización rutinaria para lactantes, se podrá considerar un esquema de 3 dosis. La primera dosis se puede administrar a partir de los 2 meses de edad, la segunda dosis 2 meses después y la tercera dosis (refuerzo) se recomienda entre los 11 y 15 meses de edad.

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para bebés pre-término (<37 semanas de gestación)

En bebés pre-termino, la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis, cada una de 0,5 ml. La serie primaria para bebés consta de 3 dosis, siendo administrada la primera dosis a los dos meses de edad, con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. La primera dosis puede ser administrada a partir de las 6 semanas de edad. La cuarta dosis (refuerzo) se recomienda aproximadamente a los 12 meses de edad.

Para los niños que tienen edades mayores a las establecidas en los programas rutinarios para lactantes aplica el siguiente programa para Prevenar® 13 valente.

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes de cumplir 6 años)	
Edad a la primera dosis	Número total de dosis de 0,5 mL
7-11 meses de edad	3*
12-23 meses de edad	2 [†]
≥24 meses a 5 años de edad	1
* 2 dosis aplicadas con un intervalo de al menos 4 semanas; la tercera dosis después del primer año de edad, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses. † 2 dosis con un intervalo de separación de al menos 2 meses.	

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños de 12 meses a 5 años de edad que no completaron la vacunación con Prevenar® 13 valente

Para niños de 7 meses a 5 años de edad que no recibieron ninguna dosis previa de Prevenar® 13 valente, ver el Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes del 6^{to} cumpleaños).

Los niños considerados vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13 valente son niños que han recibido 3 o menos dosis de Prevenar® 13 valente antes de los 12

meses de edad y ninguna dosis de Prevenar® 13 valente después de los doce meses de edad o niños que no completaron el programa de vacunación recomendado apropiado para la edad para niños no vacunados previamente.

Para niños de 12 meses a 5 años de edad con algún programa de Prevenar® 13 valente incompleto aplica el siguiente programa para completar el programa de inmunización de Prevenar® 13 valente:

Programa de vacunación para niños de 12 meses a 5 años de edad no vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13 valente		
Edad actual (meses)	Antecedente previo de vacunación con Prevenar® 13 valente	Número total de dosis de 0,5 mL
12-23 meses	1 dosis <12 meses	2*
	2 o 3 dosis <12 meses	1†
24-71 meses	Cualquier programa incompleto	1†
* Al menos 2 dosis con un intervalo de 2 meses y separadas de la primera dosis por al menos 2 meses		
† Separadas de la dosis previa por al menos dos meses		

Las respuestas inmunitarias inducidas por este programa de Prevenar® 13 valente pueden producir concentraciones de anticuerpos más bajas en comparación con las concentraciones de anticuerpos después de 4 dosis de Prevenar® 13 valente (administradas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses).

La inmunidad protectora para los seis nuevos serotipos incluidos en Prevenar® 13 valente exige la administración a la edad apropiada antes descrita.

Programa de Prevenar® 13 valente para niños de 24 meses a 17 años de edad

Los niños de 24 meses a 5 años de edad y los niños de 6 años a 17 años de edad pueden recibir una única dosis de Prevenar® 13 valente sin importar si han sido o no vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente. Si se les administró previamente la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, deben transcurrir al menos 8 semanas antes de recibir Prevenar® 13 valente.

En niños de 5-10 años de edad que recibieron una única dosis de Prevenar® 13 valente no existió ninguna diferencia en las concentraciones de anticuerpos comparadas con las concentraciones de anticuerpos después de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o Prevenar® 13 valente. En niños de 10-17 años de edad, las respuestas de anticuerpos funcionales fueron comparables a las del grupo de 5 <10 años de edad después de que cada grupo recibió una única dosis de Prevenar® 13 valente.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Prevenar® 13 valente debe administrarse como una única dosis a adultos de 18 años de edad y mayores incluidos los vacunados previamente con la vacuna neumocócica polisacárida.

No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenar® 13 valente. Para directrices específicas, consultar las recomendaciones

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



locales.

Población geriátrica

Prevenar® 13 valente ha demostrado que es segura e inmunógena en poblaciones geriátricas.

De 48.806 adultos en 7 estudios (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) del programa de desarrollo clínico que recibieron la vacuna **Prevenar® 13 Valente**, 30.793 (63,1%) tenían de 65 a 74 años de edad y 14.498 (29,7%) tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad o inmunogenicidad entre las personas de 65 a 74 años de edad y las personas mayores de 75 años de edad.

Poblaciones especiales

Los individuos que pueden estar en mayor riesgo de infección neumocócica (por ejemplo, individuos con anemia de células falciformes o infección por VIH) incluidos aquellos previamente vacunados con una o más dosis de la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente (PPSV23), pueden recibir al menos una dosis de **Prevenar® 13 valente**.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Versión CDS: 23.0 + 24.0 y la Información para Prescribir Versión CDS: 23.0 + 24.0 allegado mediante radicado No. 20191179907

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el PGR versión 12.1 del producto **Prevenar**. se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.5 FLEBOGAMMA 5% DIF solución para perfusión 5 g / 100 ml

Expediente : 20060118
Radicado : 20191211386 / 20201191731
Fecha : 19/10/2020
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:
Cada 100 mL contienen 5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

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

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

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

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

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

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

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

Precauciones especiales

Tromboembolismo

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

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con

IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Paraproteïnemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV. **Síndrome de meningitis aséptica**

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

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

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

Anemia hemolítica

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

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

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

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

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.



Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Acta No. 15 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/μl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

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. 2020009561 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191211386

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de (2020), numeral 3.6.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:
Cada 100 mL contienen 5 g de Inmunoglobulina humana normal
Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Acta No. 15 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

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

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

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

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

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

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

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

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con

IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

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

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

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

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

Anemia hemolítica

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

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

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

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

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante allogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/µl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

La Sala no recomienda aprobar la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Inmunoglobulina humana normal es un derivado de plasma sanguíneo, comercializado en Colombia desde hace varios años.

Adicionalmente, laSala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20191211386

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 7.2 del producto Flebogamma considerando que:



- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.6 FLEBOGAMMA 10% DIF solución para perfusión 5 g / 50 ml

Expediente : 20069838
Radicado : 20191211368 / 20201194121
Fecha : 21/10/2020
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:

Cada 50 mL contiene 5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

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

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

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

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

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

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

Precauciones especiales

Tromboembolismo

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

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 10% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

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

Síndrome de meningitis aséptica

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

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Anemia hemolítica

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

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

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

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

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 10% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza

Frecuentes:

- taquicardia (aceleración de actividad cardíaca)
- hipotensión (descenso de la presión sanguínea)
- náuseas
- dolor de espalda
- mialgia (dolor muscular)
- dolor
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- rigidez (sensación de escalofríos)

Poco frecuentes:

- resfriado (gripe)
- infección urinaria
- disminución de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos
- anorexia (falta de apetito)
- mareo
- síndrome radicular (dolor en la nuca o espalda y otros síntomas como entumecimiento, sensación de hormigueo y debilidad en brazos y piernas)
- síncope vasovagal (pérdida temporal del conocimiento)
- temblores/escalofríos
- conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva de los ojos)
- maculopatía (enfermedad de la mácula, en la retina de los ojos)
- fotofobia (sensibilidad excesiva a la luz)
- dolor de oído
- vértigo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- goteo nasal (exceso de mucosidad)
- dolor de las fosas nasales

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior y distensión abdominal)
- diarrea
- flatulencia
- vómitos
- acné
- equimosis (hematoma en la piel)
- eritema (rojez de la piel)
- prurito
- erupción de la piel
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- espasmos musculares o rigidez muscular
- dolor de nuca
- dolor de las extremidades
- malestar/dolor torácico
- sensación de frío
- reacción asociada a la inyección y reacción en el lugar de la inyección (incluyendo eritema y dolor en el lugar de la perfusión)
- cansancio
- estado nervioso
- síndrome seudogripal
- malestar
- edema periférico
- descenso de la hemoglobina
- aumento del ritmo cardíaco

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
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 el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

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. 2020009560 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191211368

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de (2020), numeral 3.6.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 50 mL contiene 5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- **Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.**
- **Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.**
- **Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.**
- **Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.**
- **Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.**

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- **Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.**

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Síndrome de Guillain Barré**, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- **Enfermedad de Kawasaki**, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

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

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

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

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

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

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

Precauciones especiales

Tromboembolismo

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

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardiaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 10% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

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

Síndrome de meningitis aséptica

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

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Anemia hemolítica

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

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

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

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

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 10% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza

Frecuentes:

- taquicardia (aceleración de actividad cardíaca)
- hipotensión (descenso de la presión sanguínea)
- náuseas
- dolor de espalda
- mialgia (dolor muscular)
- dolor
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- rigidez (sensación de escalofríos)

Poco frecuentes:

- resfriado (gripe)
- infección urinaria
- disminución de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos
- anorexia (falta de apetito)
- mareo
- síndrome radicular (dolor en la nuca o espalda y otros síntomas como entumecimiento, sensación de hormigueo y debilidad en brazos y piernas)
- síncope vasovagal (pérdida temporal del conocimiento)
- temblores/escalofríos
- conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva de los ojos)
- maculopatía (enfermedad de la mácula, en la retina de los ojos)
- fotofobia (sensibilidad excesiva a la luz)

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- dolor de oído
- vértigo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- goteo nasal (exceso de mucosidad)
- dolor de las fosas nasales
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior y distensión abdominal)
- diarrea
- flatulencia
- vómitos
- acné
- equimosis (hematoma en la piel)
- eritema (rojez de la piel)
- prurito
- erupción de la piel
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- espasmos musculares o rigidez muscular
- dolor de nuca
- dolor de las extremidades
- malestar/dolor torácico
- sensación de frío
- reacción asociada a la inyección y reacción en el lugar de la inyección (incluyendo eritema y dolor en el lugar de la perfusión)
- cansancio
- estado nervioso
- síndrome seudogripal
- malestar
- edema periférico
- descenso de la hemoglobina
- aumento del ritmo cardíaco

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico o en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.

Población pediátrica



Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

La Sala no recomienda aprobar la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Inmunoglobulina humana normal es un derivado de plasma sanguíneo, comercializado en Colombia desde hace varios años.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20191211368

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 7.2 del producto Flebogamma considerando que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.7 REMSIMA 100MG

Expediente : 20068285
Radicado : 20191186412 / 20191189692 / 20191197321 / 20201216940
Fecha : 19/11/2020
Interesado : Rb Pharmaceuticals S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 100mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Remsima, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:

- Pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), entre ellos el metotrexato, ha sido inadecuada.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAME.

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X.

Enfermedad de Crohn en adultos

Remsima está indicado para:

- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.
- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor).

Enfermedad de Crohn en pediatría

Remsima está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido al tratamiento convencional que incluye un corticosteroide, un inmunomodulador y tratamiento nutricional primario; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichos tratamientos. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional.

Colitis ulcerosa

Remsima está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa en pediatría

Remsima está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que hayan tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional que incluye corticosteroides y 6-MP o AZA, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Espondilitis anquilosante

Remsima está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que hayan respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Remsima está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAME no ha sido adecuada.

Remsima se debe administrar

- en combinación con metotrexato
- o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Remsima está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico entre ellos ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA).

Contraindicaciones:

Las infusiones de infliximab han estado asociadas a reacciones de hipersensibilidad. Por lo tanto, el médico debe estar preparado para hacer frente a un shock anafiláctico debido a una reacción de hipersensibilidad. El infliximab no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas murinas.

- Dado que el infliximab neutraliza la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) existe la posibilidad de que el infliximab altera las respuestas inmunológicas normales. Se han comunicado infecciones serias, incluyendo sepsis y otras infecciones fatales en pacientes tratados con fármacos anti-TNF. Muchas de las infecciones observadas en el caso del infliximab han ocurrido en pacientes que recibían al mismo tiempo un tratamiento inmunosupresor, el cual añadido a la enfermedad de Crohn o a la artritis reumatoide, podría predisponerlos para la infección. Se deben tomar precauciones en los pacientes con historia de infecciones crónicas o recurrentes cuando se administre el infliximab. Aquellos que desarrollen una nueva infección deberán ser vigilados cuidadosamente y discontinuar el tratamiento con infliximab.

- Los pacientes crónicamente inmunosuprimidos son, igualmente, más susceptibles al desarrollo de neoplasias. Se desconoce el impacto del infliximab sobre el desarrollo de neoplasias secundarias.

- En los estudios realizados en la artritis reumatoide no se encontraron diferencias en lo que se refiere a eficacia y seguridad en los ancianos tratados con infliximab. Sin embargo, dado que esta población es más propensa a las infecciones,

el infliximab se administrará con precaución.

- Los pacientes tratados con infliximab pueden desarrollar anticuerpos antiquméricos. En los estudios clínicos realizados con el infliximab, se encontró que los pacientes que habían desarrollado este tipo de anticuerpos eran más susceptibles a las reacciones adversas producidas por el fármaco. Los pacientes tratados simultáneamente con otros fármacos inmunosupresores como la azatioprina, 6-mercaptopurina o corticosteroides responden con menor frecuencia a los efectos de los anticuerpos antiquméricos. Los estudios a largo plazo con el infliximab permitirán dilucidar si estos anticuerpos antiquméricos interfieren con la actividad biológica y terapéutica del fármaco.

- El infliximab está clasificado dentro de la categoría C de riesgo para el embarazo. No se han llevado a cabo estudios en animales para determinar los efectos del fármaco en la reproducción. Se desconoce si el infliximab puede ocasionar daño fetal o si el fármaco puede afectar la capacidad reproductora. En los ratones a los que administraron anticuerpos análogos al TNF, la supresión de este factor no estuvo asociada a toxicidad materna o embrionaria, ni mostró efectos teratogénicos.

- Se desconoce si el infliximab se excreta en la leche materna, por lo que debido a sus efectos potenciales sobre el lactante se desaconseja la lactancia durante el tratamiento con este fármaco.

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No hay información acerca de la respuesta inmune a las vacunas en los pacientes tratados con infliximab. Como en el caso de otros inmunosupresores, no se deben administrar vacunas vivas en los pacientes tratados con infliximab.
- Se desconoce la seguridad y eficacia del infliximab en los niños

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben de estar claramente registrados.

Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada.

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

Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Un bajo porcentaje de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto del tratamiento inmunomodulador concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se deben administrar perfusiones posteriores de infliximab.

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

Infecciones

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

Se debe tener precaución al considerar la utilización de infliximab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

Tuberculosis

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Infecciones fúngicas invasoras

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

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

Enfermedad de Crohn fistulizante

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

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

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

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

Trastornos hepatobiliares

Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática se deben ser evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir infliximab, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y anakinra

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

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y abatacept

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

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

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

Cambio entre FAME biológicos

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

Vacunas

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

En un grupo de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del ensayo ASPIRE, un porcentaje similar de pacientes en cada grupo de tratamiento (metotrexato más: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] o infliximab 6 mg/kg [n = 46]) tuvieron un aumento efectivo de dos veces en los títulos de una vacuna antineumocócica polivalente, lo que indica que infliximab no interfirió con las respuestas inmunitarias humorales independientes de células T. Sin embargo, los estudios de la literatura publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con tratamientos anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben tratamiento anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos, son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con infliximab.

En lactantes expuestos al infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por *Bacillus Calmette y Guérin* (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con infliximab.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF α que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con infliximab y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con infliximab.

Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, entre ellos infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre ellos esclerosis múltiple y trastornos desmielinizantes periféricos, entre ellos el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar detenidamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio del tratamiento con infliximab. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con infliximab.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga duración evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo incrementado de neoplasia por tabaquismo importante.

Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con anamnesis de tratamiento inmunosupresor amplio o tratamiento prolongado con PUVA.

Durante la postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias, entre ellas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la postcomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional utilizando datos de registros de salud nacional suecos encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con infliximab, incluso en las mayores de 60 años.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

Insuficiencia cardíaca

Infliximab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben controlar estrechamente y no se debe continuar el tratamiento con infliximab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, cardenales,

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemorragia, palidez). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con infliximab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con infliximab se debe controlar estrechamente en cuanto a infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas.

La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias que indique que infliximab empeore o provoque estenosis fibróticas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han notificado en un mayor porcentaje en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos.

Vacunas

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

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Durante la postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias. Como neoplasias raras. Normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF, entre ellos infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Contenido de sodio

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Remsima contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Sin embargo, Remsima se diluye en solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

Reacciones adversas:

Efectos secundarios muy comunes (pueden afectar más de 1 en 10 personas)

- Dolor de estómago, sentirse enfermo
- Infecciones virales tales como herpes o gripe
- Infecciones respiratorias superiores tales como sinusitis
- Dolor de cabeza
- Efectos secundarios debido a una infusión
- Dolor.

Efectos secundarios comunes (pueden afectar hasta 1 en 10 personas)

- Cambios en cómo trabaja su hígado, aumento en las enzimas del hígado (mostradas en las pruebas de sangre)
- Infecciones de pulmones o pecho tales como bronquitis o neumonía
- Respiración dificultosa o dolorosa, dolor de pecho
- Sangramiento en el estómago o intestino, diarrea, indigestión, acidez estomacal, estreñimiento
- Erupción tipo Nettle (ronchas), erupción comezón cutánea o piel seca
- Problemas de balance o sentirse mareado
- Fiebre, sudoración aumentada
- Problemas de circulación tales como presión baja o elevada
- Moretones, vaporones o hemorragia nasal, piel caliente, roja (enrojecimiento)
- Sentirse cansado o débil
- Infecciones bacterianas tales como envenenamiento de la sangre, abscesos o infección de la piel (celulitis)
- Problemas de la sangre tales como anemia o bajo conteo de glóbulos blancos
- Ganglios linfáticos hinchados
- Depresión, problemas de sueño
- Problemas de la vista, incluyendo ojos rojos e infecciones
- Latidos del corazón rápidos (taquicardia) o palpitaciones
- Dolor en las articulaciones, músculos o espalda
- Infección en el tracto urinario
- Psoriasis, problemas de piel tales como eczema y pérdida de cabello
- Reacciones en el sitio de la inyección tales como dolor, hinchazón, enrojecimiento o picazón
- Escalofríos, una acumulación de líquido debajo de la piel causando inflamación
- Sensación de adormecimiento o tener una sensación de cosquilleo.

Efectos secundarios no comunes (pueden afectar hasta 1 en 100 personas)

- Falta de suministro de sangre, hinchazón de una vena
- Problemas de piel tales como ampollas, verrugas, coloración de la piel anormal o pigmentación, o labios hinchados
- Reacciones alérgicas severas (ej. anafilaxis), un trastorno en el sistema inmune llamado lupus, reacciones alérgicas a proteínas extrañas
- Heridas que toman más tiempo para sanar
- Hinchazón del hígado (hepatitis) o daños de la vesícula biliar, daño hepático
- Sentirse olvidadizo, irritable, confundido, nervioso

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Problemas de la vista incluyendo visión borrosa o reducida, ojos hinchados
- Insuficiencia cardíaca nueva o empeorada, pulso lento
- Desmayos
- Convulsiones, problemas nerviosos
- Un orificio en el intestino o la obstrucción del intestino, dolor de estómago o calambres
- Hinchazón del páncreas (pancreatitis)
- Infecciones fúngicas tales como infección de levadura
- Problemas de pulmón (tal como edema)
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Infección de riñones
- Conteo de plaquetas bajo, muchos glóbulos blancos
- Infecciones de la vagina.

Efectos secundarios raros (pueden afectar hasta 1 en 1,000 personas)

- Un tipo de cáncer de la sangre (linfoma)
 - Su sangre no suministra suficiente oxígeno a su cuerpo, problemas de circulación tal como estrechamiento de un vaso sanguíneo
 - Inflamación del revestimiento del cerebro (meningitis)
 - Infecciones debido a un debilitamiento del sistema inmune
 - Infección de Hepatitis B, cuando usted ha tenido hepatitis B en el pasado
 - Hinchazón o crecimiento de tejido anormal
 - Hinchazón de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis)
 - Trastornos inmunes que pueden afectar los pulmones, nódulos en la piel y linfáticos (tal como sarcoidosis)
 - Pérdida de interés o emoción
 - Problemas serios en la piel tales como necrólisis epidermal tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson o eritema multiforme, problemas de piel tal como forúnculos
 - Trastornos del sistema nervioso serios tales como mielitis transversa, enfermedad parecida a la esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré
 - Líquido en el revestimiento del corazón (derrame pericárdico)
 - Problemas de pulmón serios (tal como enfermedad de pulmón intersticial).
- Otros efectos secundarios (la frecuencia es desconocida)
- Cáncer en niños y en adultos
 - Un cáncer de la sangre raro que afecta la mayoría de las personas jóvenes (linfoma de células T hepatoesplénica)
 - Falla del hígado.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente al infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente al infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab, entre ellos anakinra y abatacept.

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y infliximab. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento.

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y infliximab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Remsima se debe de iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Remsima se debe administrar por vía intravenosa. Las perfusiones de Remsima se deben administrar por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Remsima se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información para el paciente.

Durante el tratamiento con Remsima se deben optimizar otros tratamientos concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores.

Posología

Adultos (≥ 18 años)

Artritis reumatoide

3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

Remsima se debe administrar concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave

5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o
- Readministración: perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, fistulizante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: Perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Colitis ulcerosa

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, con tres dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Espondilitis anquilosante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

Artritis psoriásica

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas.

Psoriasis

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última perfusión. En los ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de infliximab menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

Readministración en colitis ulcerosa

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

Readministración en espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas.

Readministración en artritis psoriásica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

Readministración en psoriasis

La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial.

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática

Infliximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido en las primeras 10 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar detenidamente continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Colitis ulcerosa (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido en las primeras 8 semanas de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Psoriasis

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis reumatoide juvenil

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Infliximab se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre infliximab se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión.

Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de infliximab (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se produce una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010278 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto allegado mediante radicado No. 20191197321
- Tarjeta de Alerta para el paciente allegado mediante radicado No. 20191197321
- Ficha Técnica del Producto (SmPC) allegado mediante radicado No. 20191197321

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

3.6.8. ILARIS® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20059178
Radicado : 20191228749 / 20191251966 / 20201240467
Fecha : 15/12/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada vial tiene 150mg de Canakinumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Ilaris (canakinumab) es un inhibidor de la interleucina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios, cuando no hay respuesta adecuada al tratamiento con la terapia antiinflamatoria:

- Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)
Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.
- Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia d (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)
Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.
- Fiebre mediterránea familiar (FMF)
Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colquicina está contraindicada, no se tolera o no da lugar a una respuesta adecuada.

Ilaris también está indicado para el tratamiento de:

- Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA)
Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) en pacientes mayores de 2 años de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad confirmada a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

En pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF o SJIA no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris si presentan infecciones activas que necesiten intervención médica.

Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con Ilaris. No se puede descartar que exista una relación causal entre Ilaris y tales eventos.

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL-1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón γ (IGRA) o una radiografía de tórax (pueden existir recomendaciones locales al respecto). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL-1).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2500 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas atribuibles al tratamiento con canakinumab, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones severas de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris.

Neutropenia

Se ha observado neutropenia con fármacos inhibidores de la IL-1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutropenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

Síndrome de activación macrofágica (pacientes con SJIA)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno potencialmente mortal que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con SJIA, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la SJIA, pues tales síntomas son

Acta No. 15 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con SJIA, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 2600 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 480 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL-1 β , y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los eventos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase ni la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris.

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

Ácido úrico

En los ensayos clínicos comparativos en gota artrítica se observó un incremento transitorio de ácido úrico (0,7 mg/dl a las 12 semanas y 0,5 mg/dl a las 24 semanas) después del tratamiento con Ilaris. En otro ensayo, entre pacientes que estaban iniciando tratamiento con ULT, no se observó incremento de ácido úrico. El incremento de ácido úrico no se observó en los ensayos clínicos en la población que no tenía gota artrítica.

Triglicéridos

En los ensayos clínicos de gota artrítica con controlador activo, hubo un incremento medio en triglicéridos de 33,5 mg/dl en los pacientes tratados con Ilaris comparado con una modesta disminución de -3,1 mg/dl con acetónido de triamcinolona. La incidencia de pacientes con una elevación de triglicéridos $> 5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN) fue 2,4% con Ilaris y 0,7% con acetónido de triamcinolona. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

Un total de 169 pacientes adultos y pediátricos con TRAPS, HIDS/MKD y FMF recibieron ILARIS en un ensayo clínico pivotal de fase III que consistió en un período de selección de 12 semanas (Parte I) y un período de tratamiento aleatorizado con doble enmascaramiento y comparación con placebo de 16 semanas (Parte II). Los pacientes tratados con ILARIS recibieron 150 mg por vía subcutánea o 2 mg/kg si pesaban ≤ 40 kg. En la Tabla 1 se muestran los datos de toxicidad de ILARIS comparándolos con los de los pacientes que recibieron placebo desde el período de tratamiento de 16 semanas (Parte II). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\,000$).

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 1 **Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas procedentes del ensayo clínico pivotal sobre síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)**

Reacciones adversas (COAS)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF combinados		Frecuencia
	ILARIS N = 169 n (%)	Placebo N = 91 n (%)	
Infecciones e infestaciones			
Infección (p. ej., rino faringitis , sinusitis, infección [v írica] de las vías respiratorias altas, amigdalitis, rinitis, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección ó tica, gastroenteritis, faringitis, neumonía, candidiasis vulvovaginal, etc.)	72 (42,6%)	14 (15,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Reacciones en el lugar de la inyección ¹	17 (10,1%)	2 (2,2%)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias			
Recuento disminuido de neutrófilos (≥ Grado 2) ²	11 (6,5%)	3 (3,8%)	Frecuente
Disminución del número de plaquetas (≥ Grado 2) ³	1 (0,6%)	0 (0,0%)	Infrecuente
¹ Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio.			
² Basado en 168 pacientes tratados con ILARIS y 79 pacientes que recibían placebo. Un paciente tuvo una infección de las vías respiratorias altas leve.			
³ Basado en 169 pacientes tratados con ILARIS y 80 pacientes que recibían placebo. No se asoció con hemorragia.			

Infecciones e infestaciones
Las infecciones de las vías respiratorias altas (24,9%) supusieron más de la mitad de los eventos notificados, seguidas de las infecciones óticas y las infecciones pulmonares y de las vías respiratorias bajas (4,1% respectivamente).

Pacientes pediátricos
Entre los pacientes tratados con ILARIS, había 102 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y la tolerabilidad de ILARIS entre los pacientes pediátricos y la población general.

Enfermedad de SJIA
En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 324 pacientes con SJIA de entre 2 y <20 años de edad, de los que 293 tenían entre 2 y <16 años, 21 tenían entre 16 y <18 años y 10 tenían entre 18 y <20 años. La seguridad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios pivotales de fase III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.0). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); infrecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos ~~pivotal~~ de pacientes con SJIA

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II				
	Ilaris N = 177 n (%)	Ilaris N = 50 n (%)	Placebo N = 50 n (%)	Ilaris N = 43 n (%)	Placebo N = 41 n (%)	
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rino faringitis, infección [vímica] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Reacciones en el lugar de la inyección*						
Leves	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderadas	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio.

Anomalías de laboratorio (SJIA)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 pacientes (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente (el 2,0%) del grupo del placebo. Se apreció un caso de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($<LIN$ y $>75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos en 3 pacientes (el 6,3%) tratados con Ilaris y en 1 paciente (el 2,0%) del grupo del placebo.

Aminotransferasas hepáticas

ALT/AST

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) $>3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes (el 4,1%) tratados con Ilaris y 1 paciente (el 2,0%) del grupo del placebo. En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes mayores de 65 años no presenta diferencias significativas con respecto al de los pacientes más jóvenes.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-1 β , pueden inhibir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento



con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración de la sustancia activa y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual.

En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad.

La administración de otro bloqueante de la IL-1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben administrarse simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de Ilaris no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humorales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología en SJIA

En los pacientes con SJIA que pesen $\geq 7,5$ kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Posología en el TRAPS

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de ILARIS es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤ 40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de ILARIS de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología en el HIDS/MKD

En los pacientes con HIDS/MKD, la dosis inicial recomendada de ILARIS es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de ILARIS de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Posología en la FMF

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de ILARIS es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de ILARIS de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es previsible que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF menores de 2 años de edad. Se dispone de escasos datos en pacientes con HIDS/MKD menores de 2 años

SJIA

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con SJIA menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

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. 2020012965 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.13, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Sep 2018 allegado mediante radicado No. 20191228749
- Información para prescribir versión Sep 2018 allegado mediante radicado No. 20191228749
- Declaración sucinta allegada mediante radicado No. 20201240467

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de (2020), numeral 3.6.13., 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:

Composición: Cada vial tiene 150mg de Canakinumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Ilaris (canakinumab) es un inhibidor de la interleucina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios, cuando no hay respuesta adecuada al tratamiento con la terapia antiinflamatoria:

- **Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)**
Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.
- **Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia d (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)**
Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.
- **Fiebre mediterránea familiar (FMF)**
Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colquicina está contraindicada, no se tolera o no da lugar a una respuesta adecuada.

Ilaris también está indicado para el tratamiento de:

- **Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA)**

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) en pacientes mayores de 2 años de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad confirmada a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

En pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF o SJIA no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris si presentan infecciones activas que necesiten intervención médica.

Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con Ilaris. No se puede descartar que exista una relación causal entre Ilaris y tales eventos.

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL-1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón γ (IGRA) o una radiografía de tórax (pueden existir recomendaciones locales al respecto). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL-1).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2500 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas atribuibles al tratamiento con canakinumab, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones severas de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

Vacunas

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris.

Neutropenia

Se ha observado neutropenia con fármacos inhibidores de la IL-1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutropenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

Síndrome de activación macrofágica (pacientes con SJIA)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno potencialmente mortal que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con SJIA, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la SJIA, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con SJIA, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 2600 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 480 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL-1 β , y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los eventos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase ni la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris.

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

Ácido úrico

En los ensayos clínicos comparativos en gota artrítica se observó un incremento transitorio de ácido úrico (0,7 mg/dl a las 12 semanas y 0,5 mg/dl a las 24 semanas) después del tratamiento con Ilaris. En otro ensayo, entre pacientes que estaban iniciando tratamiento con ULT, no se observó incremento de ácido úrico. El incremento de ácido úrico no se observó en los ensayos clínicos en la población que no tenía gota artrítica.

Triglicéridos

En los ensayos clínicos de gota artrítica con controlador activo, hubo un incremento medio en triglicéridos de 33,5 mg/dl en los pacientes tratados con Ilaris comparado con una modesta disminución de -3,1 mg/dl con acetónido de triamcinolona. La incidencia de pacientes con una elevación de triglicéridos > 5 x límite superior de la normalidad (LSN) fue 2,4% con Ilaris y 0,7% con acetónido de triamcinolona. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.0). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos ~~pivota~~les de pacientes con SJIA

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II				
	Ilaris N = 177 n (%)	Ilaris N = 50 n (%)	Placebo N = 50 n (%)	Ilaris N = 43 n (%)	Placebo N = 41 n (%)	
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rinofaringitis , infección [viral] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Reacciones en el lugar de la inyección*						
Leves	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderadas	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio.

Anomalías de laboratorio (SJIA)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 pacientes (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente (el 2,0%) del grupo del placebo. Se apreció un caso de CAN $< 0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($< \text{LIN}$ y $> 75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos en 3 pacientes (el 6,3%) tratados con Ilaris y en 1 paciente (el 2,0%) del grupo del placebo.

Aminotransferasas hepáticas

ALT/AST

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) $> 3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes (el 4,1%) tratados con Ilaris y 1 paciente (el 2,0%) del grupo del placebo. En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

Población geriátrica



El perfil toxicológico observado en pacientes mayores de 65 años no presenta diferencias significativas con respecto al de los pacientes más jóvenes.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-1 β , pueden inhibir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración de la sustancia activa y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual.

En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad.

La administración de otro bloqueante de la IL-1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben administrarse simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de Ilaris no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humorales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología en SJIA

En los pacientes con SJIA que pesen $\geq 7,5$ kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Posología en el TRAPS

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de ILARIS es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

Acta No. 15 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤ 40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de ILARIS de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Posología en el HIDS/MKD

En los pacientes con HIDS/MKD, la dosis inicial recomendada de ILARIS es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤ 40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de ILARIS de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Posología en la FMF

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de ILARIS es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤ 40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de ILARIS de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es previsible que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF menores de 2 años de edad. Se dispone de escasos datos en pacientes con HIDS/MKD menores de 2 años

SJIA

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con SJIA menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto, versión Sep 20 2018; la Información para Prescribir, versión Sep 20 2018; allegados mediante radicado No. 20191228749 y la aprobación de la Declaración sucinta, allegada mediante radicado No. 20201240467.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar PGR versión 12 del producto Ilaris. se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 PRODUCTO BIOLÓGICO POR RUTA ABREVIADA

Radicado : 20211091853 / 20211086714
Fecha : 11/05/2021
Interesado : José Fernández de la Hoz

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora resolver las siguientes inquietudes con respecto al producto en referencia:

1. Para el registro sanitario de un producto Biológico ¿se requieren estudios fase 3 o basta con presentar estudios in-vitro?

Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

2. ¿Es necesario presentar estudios clínicos para un producto biológico por ruta abreviada?

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones de Medicamentos Biológicos se permite remitir al interesado al Decreto 677 de 1995 y al Decreto 1782 de 2014.

Adicionalmente, puede consultar los siguientes enlaces:

<https://app.invima.gov.co/chat/>

<https://www.invima.gov.co/web/guest/sala-especializada-de-medicamentos-de-sintesis-quimica-y-biologica>

3.7.2 BESPONSA

Radicado : 20211058894
Fecha : 26/03/2021
Interesado : Pfizer S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de agosto de 2021 al interesado Pfizer S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Besponsa (Inotuzumab ozogamicina) (Actas No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.5 y 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.2).

3.7.3 SPRAVATO

Radicado : 20211073283
Fecha : 16/04/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de agosto de 2021 al interesado Janssen Cilag S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Spravato (esketamina) (Actas No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5, 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.9 y Acta No. 21 de 2020 numeral 3.1.1.7).

3.7.4 CABLIVI

Radicado : 20211083362
Fecha : 29/04/2021
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de agosto de 2021 al interesado Sanofi-Aventis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Cablivi (Caplacizumab) (Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1).

Siendo las 16:00 del día 13 de agosto de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

**HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES**
Secretario SEMNNIMB

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB