



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 13 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 6, 7, 8 y 9 DE JULIO DE 2020
SESIÓN EXTRAORDINARIA 24 DE JULIO DE 2020

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
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
 - 3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 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:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Kelly Johana Ospina Velásquez
Judy Hasleidy Martínez Martínez
Adriana Magally Monsalve Arias
Cristián Gómez Delgadillo
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Paula Catherine Leal Rojas
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Leia Esther Hidalgo Urrea

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. LUBILAX ®

Expediente : 20160745
Radicado : 20191058251 / 20191182079
Fecha : 17/09/2019
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 50 mg de Lifitegrast

Forma farmacéutica: Solución oftálmica estéril

Indicaciones:
Tratamiento de los signos y síntomas que acompañan el síndrome de ojo seco.

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

Precauciones y advertencias:

- El LIFITEGRAST es solamente para uso oftálmico.
- Es importante aprender y adherirse a las técnicas de administración adecuadas para evitar lesiones oculares o contaminación de la solución oftálmica.
- Almacenar el frasco gotero en un lugar adecuado y libre de contaminación.
- Se debe administrar la solución oftálmica inmediatamente después de abrir el envase, y taparse una vez sea utilizado el producto.
- Si se usan lentes de contacto, es importante retirar los lentes antes de la administración, y colocarlos 15 minutos después de la administración de la gota.
- Es importante informar al médico tratante sobre las terapias oftálmicas concomitantes que utilice. La aplicación de otro tipo de fármacos tópicos oftálmicos debe ir acompañada de un intervalo de aplicación de 15 minutos, entre un producto y otro.

Para una correcta administración del producto se recomienda ver el inserto anexo dentro de la caja comercial.

Reacciones adversas:
Reacciones de hipersensibilidad:

La FDA, en diciembre del 2017, informó que se habían identificado reacciones adversas tipo hipersensibilidad durante el uso posterior a la aprobación del Lifitegrast. Se informaron voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

Se han notificado casos raros de hipersensibilidad, como reacción anafiláctica, broncoespasmo, dificultad respiratoria, edema faríngeo, inflamación de la lengua y urticaria. Se han reportado edema y erupción ocular. Las reacciones adversas más frecuentes, con una incidencia 5-25%, fueron; irritación en el sitio de instilación, disminución de la agudeza visual y no oftálmicas como disgeusia, cefalea, y sinusitis.



Cinco estudios clínicos para evaluar la eficacia y seguridad del uso de LIFITEGRAST solución oftálmica al 5% para el tratamiento de los signos y síntomas que acompañan el síndrome de ojo seco, involucraron 1.401 pacientes. La mayoría (84%) recibió el LIFITEGRAST durante 3 meses de tratamiento y 170 pacientes fueron expuestos a LIFITEGRAST aproximadamente por 12 meses. La mayoría de los pacientes tratados fueron mujeres (77%). Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el 5-25%, de los pacientes fueron irritación en el sitio de instilación, disgeusia y disminución de la agudeza visual.

Otras reacciones adversas notificadas en un 1% a 5% de los pacientes fueron: visión borrosa, hiperemia conjuntival, irritación ocular, aumento de lagrimeo, secreción ocular, malestar ocular, prurito ocular, cefalea, y sinusitis.

Interacciones:

No se han descrito a la fecha.

Vía de administración: Para uso oftálmico tópico solamente.

Dosificación y Grupo etario:

1 gota dos veces al día. Es decir, 1 gota cada 12 horas.

Mayores de 17 años

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. 2019009291 emitido mediante Acta No. 09 de 2019 numeral 3.1.1.5, 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. 20191058251
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191058251

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia. El argumento presentado para no utilizar un comparador activo se basa en que se trata de un mecanismo de acción distinto y novedoso y en la posible aparición de eventos adversos de los posibles comparadores (lubricantes oculares y ciclosporina), argumento que la Sala considera inadecuado, dado que bajo la misma lógica, no sería viable hacer estudios controlados con comparadores activos para ninguna indicación; más bien al ser un mecanismo de acción distinto y el conocimiento de eventos adversos con los tratamientos conocidos es la razón para hacer los estudios comparativos que permitan ver las diferencias en eficacia y seguridad entre distintos principios activos.

No presenta estudios adicionales y se limita a presentar los mismos allegados inicialmente cuyos resultados no son consistentes y en los cuales se observa un posible efecto que no es de relevancia clínica. Llama la atención que en el estudio SONATA, que es el de más largo plazo (1 año), los eventos adversos se presentaron en forma significativamente superior en el grupo de pacientes que recibieron el medicamento con respecto a los que recibieron el placebo

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(reducción en la agudeza visual del 11.4% vs. 6.3%, irritación en el momento de la aplicación del medicamento 15% vs. 1.8%, disgeusia 16.4% vs. 1.8%), lo que no contribuye a establecer un balance beneficio-riesgo favorable. Si bien, el objetivo del estudio SONATA fue evaluar seguridad, es de resaltar que no se presentan resultados de eficacia del mismo, que permitan verificar la utilidad en el largo plazo.

3.1.1.2. SKINED®

Expediente : 20174385
Radicado : 20191248115
Fecha : 12/12/2019
Interesado : Percos S.A

Composición:

Cada tubo contiene halobetasol Propionato al 0,05%

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Dermatosis sensibles a esteroides: alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de la piel.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al halobetasol o cualquier componente de la formulación. Infecciones bacterianas primarias, tuberculosas, micóticas no tratadas; o enfermedades virales (p.ej., herpes simple, varicela). El esteroide puede enmascarar la infección y hacer que sea mucho más difícil diagnosticar y tratar con precisión. Sin embargo, debido a las similitudes en la estructura química y / o las acciones farmacológicas, no se puede descartar con certeza la posibilidad de sensibilidad cruzada con otros corticoides.

Precauciones y advertencias:

Preocupaciones relacionadas con efectos adversos:

Dermatitis de contacto: se puede producir una dermatitis alérgica de contacto, generalmente se diagnostica por falta de curación en lugar de exacerbación clínica.

Supresión suprarrenal: puede causar hipercortisolismo o supresión del eje hipotálamohipófisis-suprarrenal (HPA) de manera reversible; especialmente en niños más pequeños o en pacientes que reciben dosis altas durante períodos prolongados. La supresión del eje HPA puede conducir a una crisis suprarrenal reversible.

Interrumpa la terapia si se desarrolla irritación. No debe usarse este tratamiento de la rosácea o la dermatitis perioral.

Sarcoma de Kaposi: el tratamiento prolongado con corticosteroides se ha asociado con el desarrollo del sarcoma de Kaposi (informes de casos); si se indica, se debe considerar la interrupción del tratamiento

Efectos locales: pueden producir reacciones adversas locales (p. Ej., Atrofia de la piel, estrías, telangiectasias, ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis de contacto alérgica, miliaria por infección secundaria); puede ser irreversible. Lo más probable son reacciones adversas locales con vendajes oclusivos y / o uso prolongado. Si se desarrolla irritación, descontinúe el uso e instituya la terapia apropiada.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evitar contacto con los ojos. No es de uso oftálmico.

Infecciones cutáneas: use agentes antibacterianos o antifúngicos apropiados para tratar infecciones cutáneas concomitantes; suspenda el tratamiento si la infección no se resuelve rápidamente.

Efectos sistémicos: los corticosteroides tópicos pueden absorberse por vía percutánea. La absorción de corticosteroides tópicos puede causar manifestaciones del síndrome de Cushing, hiperglucemia o glucosuria. La absorción se incrementa mediante el uso de vendajes oclusivos, en la piel o la aplicación en grandes superficies.

Su alta potencia hace que sea más probable que ocurran efectos adversos con el uso prolongado (> 2 semanas), incluyendo, entre otros, atrofia, estrías, hematomas, hipertrichosis, síndrome de Cushing y supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

Los esteroides de potencia ultra alta como la crema de halobetasol no deben usarse en la cara, la ingle, la axila o bajo oclusión, ya que estas áreas tienen una piel más delgada y las regiones intertriginosas tienen más probabilidades de desarrollar tales efectos adversos.

Para disminuir el riesgo de efectos sistémicos, solo trate áreas pequeñas a la vez; discontinuar la terapia cuando se logre el control; reevalúe el diagnóstico si no se observa mejoría en 2 semanas.

Es muy importante dar a los pacientes la forma de dosificación correcta al prescribir corticosteroides tópicos. Las soluciones, espumas, geles, lociones, cremas y pomadas tienen aplicaciones clínicas apropiadas. La frecuencia, la cantidad y la duración adecuadas del tratamiento también deben enfatizarse en los pacientes para evitar sobretratar un área, provocar efectos adversos o subtratar un área, lo que lleva a malos resultados terapéuticos.

Precauciones y advertencias a especiales

Pedriátrico: los niños pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores después de la aplicación tópica y pueden ser más propensos a los efectos sistémicos. La supresión del eje HPA, la hipertensión intracraneal y el síndrome de Cushing se han notificado en niños que reciben corticosteroides tópicos. El uso prolongado puede afectar la velocidad de crecimiento; El crecimiento debe ser monitoreado rutinariamente en pacientes pediátricos.

Otras advertencias / precauciones:

Uso apropiado: si no se observa una mejora dentro del plazo previsto, puede ser necesario volver a evaluar el diagnóstico. No use la crema para el tratamiento de la dermatitis perioral o la rosácea.

Reacciones adversas:

En la Tabla 3 se muestran los eventos adversos reportados durante el tratamiento con Halobetasol.

Tabla 3. Eventos adversos de Halobetasol ^{3, 14, 16}	
Tipo de evento Adverso	Frecuencia reportada en promedio (%)
Escorzor de la piel	< 4%
Prurito del sitio de aplicación	< 4%
Infección del tracto respiratorio superior	2%
Cefalea	1%
Telangiectasia	< 1%
Hiperglicemia	< 1%
Atrofia del sitio de aplicación	< 1%
Dermatitis del sitio de aplicación	< 1%

Se han reportados algunos otros eventos adversos en menos del 1% post comercialización como parestesia, acné vulgar, rosácea, hipertrichosis, leucodermia, xerodermia, infección cutánea secundaria, retraso en la cicatrización de heridas, urticaria, vesículas, herpes zoster, aumento de presión arterial, estrías, ardor, picazón, irritación, foliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, deinfluencia, decoloración local, nasofaringitis , tiña profunda conocida como granuloma de Majocchi, supresión del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal , glaucoma si se aplica cerca de los ojos, otitis media, o faringitis.

Interacciones:
Aldesleukina: Los corticosteroides pueden disminuir el efecto antineoplásico de la aldesleukina.

Corticarelina: los corticosteroides pueden disminuir el efecto terapéutico de la corticarelina. Específicamente, la respuesta de la ACTH plasmática a la corticarelina puede verse afectada por la terapia con corticosteroides reciente o actual.

Deferasirox: Los corticosteroides pueden aumentar el efecto adverso ó tóxico de Deferasirox. Específicamente, el riesgo de ulceración / irritación gastrointestinal o sangrado.

Hialuronidasa: Los corticosteroides pueden disminuir el efecto terapéutico de la hialuronidasa.

Ritodrina: los corticosteroides pueden aumentar el efecto adverso o tóxico de Ritodrine.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo.
Se han observado efectos teratogénicos en estudios de reproducción animal. Los productos tópicos no se recomiendan para uso extensivo, en grandes cantidades o durante largos períodos de tiempo en mujeres embarazadas Categoría C.

Lactancia.
Los corticosteroides administrados sistémicamente aparecen en la leche humana y pueden causar efectos adversos en un lactante. No se sabe si la absorción sistémica de halobetasol tópico produce cantidades detectables en la leche humana. Usar con precaución durante la lactancia; No aplicar en los pezones.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:



Aplicación tópica: Aplicar con moderación en la piel una o dos veces al día durante 2 semanas.; El tratamiento no debe exceder de 2 semanas consecutivas y la dosis total no debe exceder los 50 g / semana. Descontinuar la terapia cuando se logre el control; Si no se observa mejoría en 2 semanas, puede ser necesario reevaluar el diagnóstico³. No es para uso oftálmico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines diferentes a la obtención de registro sanitario.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191248115

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

Composición:

Cada tubo contiene halobetasol Propionato al 0,05%

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Dermatosis sensibles a esteroides: alternativo en el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de la piel.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al halobetasol o cualquier componente de la formulación. Infecciones bacterianas primarias, tuberculosas, micóticas no tratadas; o enfermedades virales (p.ej., herpes simple, varicela). El esteroide puede enmascarar la infección y hacer que sea mucho más difícil diagnosticar y tratar con precisión. Sin embargo, debido a las similitudes en la estructura química y / o las acciones farmacológicas, no se puede descartar con certeza la posibilidad de sensibilidad cruzada con otros corticoides.

Precauciones y advertencias:

Preocupaciones relacionadas con efectos adversos:

Dermatitis de contacto: se puede producir una dermatitis alérgica de contacto, generalmente se diagnostica por falta de curación en lugar de exacerbación clínica.

Supresión suprarrenal: puede causar hipercortisolismo o supresión del eje hipotálamohipófisis-suprarrenal (HPA) de manera reversible; especialmente en niños más pequeños o en pacientes que reciben dosis altas durante períodos prolongados. La supresión del eje HPA puede conducir a una crisis suprarrenal reversible.

Interrumpa la terapia si se desarrolla irritación. No debe usarse este tratamiento de la rosácea o la dermatitis perioral.

Sarcoma de Kaposi: el tratamiento prolongado con corticosteroides se ha asociado con el desarrollo del sarcoma de Kaposi (informes de casos); si se indica, se debe considerar la interrupción del tratamiento

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos locales: pueden producir reacciones adversas locales (p. Ej., Atrofia de la piel, estrías, telangiectasias, ardor, picazón, irritación, sequedad, folliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis de contacto alérgica, miliaria por infección secundaria); puede ser irreversible. Lo más probable son reacciones adversas locales con vendajes oclusivos y / o uso prolongado. Si se desarrolla irritación, descontinúe el uso e instituya la terapia apropiada.

Evitar contacto con los ojos. No es de uso oftálmico.

Infecciones cutáneas: use agentes antibacterianos o antifúngicos apropiados para tratar infecciones cutáneas concomitantes; suspenda el tratamiento si la infección no se resuelve rápidamente.

Efectos sistémicos: los corticosteroides tópicos pueden absorberse por vía percutánea. La absorción de corticosteroides tópicos puede causar manifestaciones del síndrome de Cushing, hiperglucemia o glucosuria. La absorción se incrementa mediante el uso de vendajes oclusivos, en la piel o la aplicación en grandes superficies.

Su alta potencia hace que sea más probable que ocurran efectos adversos con el uso prolongado (> 2 semanas), incluyendo, entre otros, atrofia, estrías, hematomas, hipertrichosis, síndrome de Cushing y supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

Los esteroides de potencia ultra alta como la crema de halobetasol no deben usarse en la cara, la ingle, la axila o bajo oclusión, ya que estas áreas tienen una piel más delgada y las regiones intertriginosas tienen más probabilidades de desarrollar tales efectos adversos.

Para disminuir el riesgo de efectos sistémicos, solo trate áreas pequeñas a la vez; discontinuar la terapia cuando se logre el control; reevalúe el diagnóstico si no se observa mejoría en 2 semanas.

Es muy importante dar a los pacientes la forma de dosificación correcta al prescribir corticosteroides tópicos. Las soluciones, espumas, geles, lociones, cremas y pomadas tienen aplicaciones clínicas apropiadas. La frecuencia, la cantidad y la duración adecuadas del tratamiento también deben enfatizarse en los pacientes para evitar sobretratar un área, provocar efectos adversos o subtratar un área, lo que lleva a malos resultados terapéuticos.

Precauciones y advertencias a especiales

Pediatría: los niños pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores después de la aplicación tópica y pueden ser más propensos a los efectos sistémicos. La supresión del eje HPA, la hipertensión intracraneal y el síndrome de Cushing se han notificado en niños que reciben corticosteroides tópicos. El uso prolongado puede afectar la velocidad de crecimiento; El crecimiento debe ser monitoreado rutinariamente en pacientes pediátricos.

Otras advertencias / precauciones:

Uso apropiado: si no se observa una mejora dentro del plazo previsto, puede ser necesario volver a evaluar el diagnóstico. No use la crema para el tratamiento de la dermatitis perioral o la rosácea.

Reacciones adversas:

Acta No. 13 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En la Tabla 3 se muestran los eventos adversos reportados durante el tratamiento con Halobetasol.

Tabla 3. Eventos adversos de Halobetasol ^{3, 14, 16}	
Tipo de evento Adverso	Frecuencia reportada en promedio (%)
Escozor de la piel	< 4%
Prurito del sitio de aplicación	< 4%
Infección del tracto respiratorio superior	2%
Cefalea	1%
Telangiectasia	< 1%
Hiperglicemia	< 1%
Atrofia del sitio de aplicación	< 1%
Dermatitis del sitio de aplicación	< 1%

Se han reportados algunos otros eventos adversos en menos del 1% post comercialización como parestesia, acné vulgar, rosácea, hipertrichosis, leucodermia, xerodermia, infección cutánea secundaria, retraso en la cicatrización de heridas, urticaria, vesículas, herpes zoster, aumento de presión arterial, estrías, ardor, picazón, irritación, foliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, deinfluencia, decoloración local, nasofaringitis , tiña profunda conocida como granuloma de Majocchi, supresión del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal , glaucoma si se aplica cerca de los ojos, otitis media, o faringitis.

Interacciones:
Aldesleukina: Los corticosteroides pueden disminuir el efecto antineoplásico de la aldesleukina.

Corticorelina: los corticosteroides pueden disminuir el efecto terapéutico de la corticorelina. Específicamente, la respuesta de la ACTH plasmática a la corticorelina puede verse afectada por la terapia con corticosteroides reciente o actual.

Deferasirox: Los corticosteroides pueden aumentar el efecto adverso ó tóxico de Deferasirox. Específicamente, el riesgo de ulceración / irritación gastrointestinal o sangrado.

Hialuronidasa: Los corticosteroides pueden disminuir el efecto terapéutico de la hialuronidasa.

Ritodrina: los corticosteroides pueden aumentar el efecto adverso o tóxico de Ritodrine.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo.
Se han observado efectos teratogénicos en estudios de reproducción animal. Los productos tópicos no se recomiendan para uso extensivo, en grandes cantidades o durante largos períodos de tiempo en mujeres embarazadas Categoría C.

Lactancia.
Los corticosteroides administrados sistémicamente aparecen en la leche humana y pueden causar efectos adversos en un lactante. No se sabe si la absorción sistémica



de halobetasol tópico produce cantidades detectables en la leche humana. Usar con precaución durante la lactancia; No aplicar en los pezones.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Aplicación tópica: Aplicar con moderación en la piel una o dos veces al día durante 2 semanas.; El tratamiento no debe exceder de 2 semanas consecutivas y la dosis total no debe exceder los 50 g / semana. Descontinuar la terapia cuando se logre el control; Si no se observa mejoría en 2 semanas, puede ser necesario reevaluar el diagnóstico³. No es para uso oftálmico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.0.N10

En cuanto a la información para prescribir, la Sala considera que el interesado debe ajustarla en cuanto a la indicación.

3.1.1.3. STIVARGA 40mg

Expediente : 20123627
Radicado : 20191255847
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Bayer Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40mg de Regorafenib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (HCC) que han tolerado Sorafenib y la enfermedad ha progresado, se encuentren en estado funcional ECOG 0-1 y que hayan suspendido el Sorafenib en las seis semanas anteriores.

Regorafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CRC) que previamente recibieron, o que no sean candidatos a recibir: quimioterapia basada en fluoropirimidina o terapias moleculares contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y, si presentan el gen RAS no mutado, con agentes contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Contraindicaciones:

No hay contraindicación para el uso de Regorafenib.

Precauciones y advertencias:

Efectos hepáticos

Con frecuencia, se han observado alteraciones en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina) en pacientes tratados con Regorafenib. Se han informado alteraciones graves en la prueba de la función hepática (Grado 3 a 4) y disfunción hepática con manifestaciones clínicas (incluidos desenlaces mortales) en una pequeña proporción de pacientes.

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Regorafenib y monitorear atentamente (al menos cada dos

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semanas) durante los primeros 2 meses de tratamiento. En adelante, el monitoreo periódico debe continuar al menos una vez por mes y según resulte indicado desde el punto de vista clínico.

El regorafenib es un inhibidor de uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. Puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert.

Para los pacientes en los que se observó un empeoramiento en la prueba de la función hepática considerado relacionado con el tratamiento con Regorafenib (es decir, donde no es evidente ninguna causa alternativa, como una colestasis post-hepática o la progresión de la enfermedad), debe seguirse la modificación de la dosis y el asesoramiento sobre monitoreo en la Tabla 2.

Se recomienda el monitoreo atento de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Regorafenib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que no se ha estudiado Regorafenib en esta población y la exposición podría aumentar en estos pacientes.

Infecciones

Regorafenib ha sido relacionado con una incidencia aumentada de eventos de infección, algunos de los cuales fueron mortales. En casos de empeoramiento en eventos de infección, se deberá considerar la interrupción del tratamiento con Regorafenib.

Hemorragia

Regorafenib ha sido asociado con un aumento de la incidencia de eventos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron mortales. Los hemogramas y los parámetros de coagulación deben ser monitoreados en pacientes con afecciones que los predisponen al sangrado y en los que son tratados con anticoagulantes (p. ej., warfarina) u otros medicamentos concomitantes que aumenten el riesgo de sangrado. En caso de sangrado grave que necesite intervención médica urgente, debe considerarse la suspensión permanente de Regorafenib.

Pacientes con tumores KRAS mutado

En pacientes con tumores KRAS mutado se observó una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión y Se documentó un efecto numéricamente menor de la supervivencia global. Con base en la considerable toxicidad relacionada con el tratamiento, se recomienda a los médicos evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos cuando se prescriba regorafenib en pacientes con tumores KRAS mutado.

perforación y fistula gastrointestinales

Se ha informado perforación gastrointestinal (incluidos desenlaces mortales) y fistulas en pacientes tratados con Regorafenib (consulte la sección "Eventos adversos"). Se sabe que estos eventos también son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales. Se recomienda la interrupción del regorafenib en pacientes que presentan perforación gastrointestinal o fistula. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con Regorafenib después de una perforación gastrointestinal o fistula.

Isquemia e infarto cardiacos

Regorafenib se ha asociado con un aumento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio (consulte la sección "Eventos adversos").

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca isquémica deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de isquemia de miocardio. En



pacientes que presentan isquemia y/o infartos cardíacos, se recomienda la interrupción de Regorafenib hasta su resolución.

La decisión de reiniciar la terapia con Regorafenib debe tomarse en función de una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales del paciente individual. Regorafenib debe ser suspendido permanentemente si no hay resolución.

No se observó ninguna diferencia entre Regorafenib y el placebo en la incidencia de arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se ha informado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS) asociado con el tratamiento con Regorafenib. Los signos y los síntomas del RPLS incluyen convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de RPLS requiere confirmación por diagnóstico por imágenes del cerebro. En pacientes que presentan RPLS, se recomienda la suspensión de Regorafenib, junto al control de la hipertensión y el tratamiento médico de apoyo de otros síntomas. No se conoce la seguridad de recomenzar la terapia con Regorafenib en pacientes que anteriormente experimentaron RPLS.

Hipertensión arterial

Regorafenib ha sido asociado con un aumento en la incidencia de la hipertensión arterial. Se debe controlar la presión arterial antes del comienzo del tratamiento con Regorafenib. Se recomienda monitorear la presión arterial y tratar la hipertensión conforme a la práctica médica estándar. En casos de hipertensión grave o persistente a pesar del tratamiento médico adecuado, Regorafenib debe interrumpirse temporalmente y/o se debe reducir la dosis a criterio del médico tratante. En caso de crisis hipertensiva, debe suspenderse la administración de Regorafenib.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Regorafenib en la cicatrización de heridas. Sin embargo, debido a que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir la cicatrización de heridas o interferir en ellas, se recomienda la interrupción temporal de Regorafenib por razones de precaución en pacientes que se realizarán procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica es limitada en cuanto al momento de reiniciar la terapia después de una intervención quirúrgica mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar la terapia con Regorafenib después de una intervención quirúrgica mayor debe fundarse en el criterio clínico respecto de la cicatrización adecuada de la herida.

Toxicidad dermatológica

La reacción cutánea mano-pie (HFSR/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar) y la erupción representan las reacciones adversas dermatológicas a medicamentos observadas con mayor frecuencia con Regorafenib. Las medidas para la prevención de la HFSR incluyen control de los callos y uso de almohadillas para los zapatos, y guantes para evitar ejercer presión en las palmas de las manos y las plantas de los pies. El tratamiento de la HFSR puede incluir el uso de cremas queratolíticas (p. ej., cremas a base de urea, ácido salicílico o ácido alfa hidroxil aplicadas con moderación solo en las áreas afectadas) y cremas humectantes (aplicadas en forma abundante) para el alivio sintomático. Se deben considerar la reducción de la dosis y/o la interrupción temporal de Regorafenib o, en casos graves o persistentes, la suspensión permanente de Regorafenib.

Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio

Regorafenib ha sido asociado con un aumento de la incidencia de alteraciones electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipocalcemia) y alteraciones metabólicas (incluidos aumentos en la hormonal estimulante de la tiroides, la lipasa y la



amilasa) Las alteraciones, por lo general, son de gravedad leve a moderada, no están asociadas con manifestaciones clínicas y no requieren interrupciones o reducciones de la dosis. Se recomienda monitorear los parámetros bioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Regorafenib e implementar una terapia de reemplazo adecuada de acuerdo con la práctica clínica estándar, si fuera necesario. Se deben considerar la interrupción o la reducción de la dosis, o la suspensión permanente de Regorafenib en caso de alteraciones significativas persistentes o recurrente.

Precauciones específicas de la enfermedad —Carcinoma hepatocelular (HCC)

En el estudio fundamental de fase III con control de placebo, los pacientes recibieron una terapia previa con sorafenib.

No hay datos suficientes sobre los pacientes que suspendieron la terapia con sorafenib debido a la toxicidad relacionada con el sorafenib, o solo fue tolerado en dosis bajas. (<400 mg diarios) de sorafenib. La tolerabilidad de Regorafenib en estos pacientes no ha sido establecida.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Regorafenib se basa en datos de más de 4.800 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos 636 en un estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) metastásico, 132 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y 374 pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC).

Las reacciones adversas al fármaco observadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes que recibieron Regorafenib son dolor, reacción cutánea mano-pie, astenia / fatiga, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión e infección.

Las reacciones adversas al fármaco más serias en los pacientes que recibieron Regorafenib son lesiones hepáticas grave, hemorragia, perforación gastrointestinal e infección.

Ver listado en sección 4.8.2 de la Hoja ampliada de datos de la compañía.

Interacciones:

Inhibidores/inductores del CYP3A4

Los datos in vitro indican que el regorafenib es metabolizado tanto por el citocromo CYP3A4 como por la Uridina Difosfato Glucuronosiltransferasa UGT1A9.

La administración de ketoconazol (400 mg durante 18 días), un inhibidor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 5) resultó en un aumento en la exposición media del regorafenib (ABC) de aproximadamente un 33%, y una disminución en la exposición media de los metabolitos activos, M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil) de aproximadamente un 90%. Se recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de la actividad de CYP3A4 (p. ej., claritromicina, jugo de toronja, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina y voriconazol) ya que no se ha estudiado su influencia en la exposición en estado estable de regorafenib y sus metabolitos (M-2 y M5).

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) resultó en una disminución de la exposición media del regorafenib (ABC) de aproximadamente un 50%, un aumento de 3 a 4 veces la exposición media del metabolito activo M-5, y ningún cambio en la exposición del metabolito activo M-2. Otros inductores potentes de la actividad del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) también pueden aumentar el metabolismo de



regorafenib. Dado que una reducción de las concentraciones plasmáticas de regorafenib puede provocar una disminución de la eficacia, deben evitarse los inductores potentes del CYP3A4 o debe considerarse la posibilidad de elegir un medicamento concomitante alternativo sin potencial para inducir el CYP3A4 o con un potencial mínimo de hacerlo.

Sustratos de la UGT1A1 y la UGT1A9

Los datos in vitro indican que regorafenib así como su metabolito activo M-2 inhibe la glucuronidación mediada por uridina difosfato glucuronosiltransferasas UGT1A1 y UGT1A9, mientras que el M-5 solo inhibe UGT1A1 en concentraciones que se obtienen in vivo en estado estable.

La administración de regorafenib con una pausa de 5 días aritos de la administración de irinotecán produjo un incremento de aproximadamente el 44% en la exposición media (ABC) de SN-38, un sustrato de la UGT1A1 y un metabolito activo del irinotecán. También se observó un aumento en el ABC de irinotecán de aproximadamente 28%. Esto indica que la administración concomitante de regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de UGT1A1 UGT1A9.

Proteína de resistencia al cáncer de mama (BRCP) y sustratos de glucoproteína-P

La administración de regorafenib (160 mg durante 14 días) antes de la administración de una sola dosis de rosuvastatina (5 mg), un sustrato de BRCP, resultó en un aumento de 3.8 veces en la exposición media (AUC) de rosuvastatina y un incremento de 4.6 veces en la C_{máx}.

Esto indica que la co-administración de regorafenib puede incrementar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de BRCP concomitantemente (p ej., metotrexato, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de aumento de la exposición a sustratos de BRCP.

Sustratos selectivos de las isoformas del CYP

Los datos in vitro indican que el regorafenib es un inhibidor competitivo de los citocromos CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 en concentraciones que se alcanzan in vivo en estado estable (concentración plasmática pico de 8.1 micromolar). La potencia inhibitoria in vitro hacia el CYP3A4 y CYP2C19 fue menos pronunciada.

Se llevó a cabo un estudio clínico de sustrato por sonda para evaluar el efecto de 14 días de dosis con 160 mg de regorafenib en la farmacocinética de los sustratos por sonda de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP 2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (midazolam). Los datos farmacocinéticos indican que el regorafemb puede administrarse concomitantemente con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin una interacción medicamentosa clínicamente significativa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

La dosis recomendada es de 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de regorafenib cada uno con 40 mg de regorafenib), administrado por vía oral una vez por día durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia para completar un ciclo de 4 semanas.

Ver sección 4.2.2. de la Hoja ampliada de datos principales de la compañía.

Condición de venta: Venta con fórmula médica



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

- Evaluación farmacológica con fines diferentes a la obtención de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191255847
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191255847

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

- Justificar por qué en las evaluaciones de calidad de vida no se observan variaciones con respecto al placebo, teniendo en cuenta la gran proporción de eventos adversos serios y generales relacionados con el medicamento, lo que parece indicar que las herramientas utilizadas para evaluar calidad de vida no son las más adecuadas.
- Explicar cómo impacta la valoración de la calidad de vida el hecho de que ésta fue disponible sólo para un reducido número de pacientes en el ciclo 3 en el estudio CONCUR (37% de los pacientes).
- Enviar el estudio completo CORRECT (NCT-01103323) con el objetivo de verificar los resultados de calidad de vida.
- Explicar cómo el beneficio marginal de eficacia supera los riesgos de eventos adversos que permita establecer un balance beneficio-riesgo adecuado.
- Explicar la falta de eficacia observada en el estudio CONCUR en el análisis de subgrupo de pacientes que recibieron terapia previa presentado en la tabla 9-18 (folio 1299). El resultado del análisis de subgrupo es contradictorio con respecto a la indicación solicitada.
- Allegar los análisis y estudios orientados a identificar los subgrupos de pacientes que puedan obtener un mayor beneficio y/o menos riesgos.
- Allegar la versión actualizada del PSUR y la propuesta de PGR correspondiente a la indicación propuesta.

3.1.1.4 IDELALISIB

Expediente : 20163257
Radicado : 20191092126 / 20191190046 / 20201062125
Fecha : 18/03/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Idelalisib

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Idelalisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

1. Idelalisib está indicado en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) así:

a. Que han recibido al menos un tratamiento anterior o bien,

b. Como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Linfoma no Hodgkin de células B folicular cuando la enfermedad ha regresado después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.

3. Linfoma linfocítico pequeño cuando la enfermedad regresa después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Antecedente de Necrólisis epidérmica tóxica

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

No se debe iniciar el tratamiento con Idelalisib en los pacientes en presencia de infección sistémica en curso bacteriana, fúngica o vírica.

Se han producido infecciones graves y mortales con idelalisib, incluidas infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) y por citomegalovirus (CMV). Por lo tanto, se debe administrar profilaxis contra la NPJ a todos los pacientes durante todo el tratamiento con idelalisib y durante un periodo de 2 a 6 meses tras la interrupción del tratamiento. La duración de la profilaxis posterior al tratamiento se debe basar en el criterio clínico y tener en cuenta los factores de riesgo de cada paciente tales como el tratamiento concomitante con corticosteroides y la neutropenia prolongada

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas respiratorios en los pacientes durante todo el tratamiento e indicarles que notifiquen con rapidez nuevos síntomas respiratorios.

Se recomienda realizar un seguimiento clínico y analítico periódico para la detección de infecciones por CMV en pacientes con serología positiva para el CMV al inicio del tratamiento con idelalisib o que tienen otra evidencia de antecedentes de infección por CMV. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con viremia por CMV que no presenten signos clínicos asociados de infección por CMV. En el caso de los pacientes que presenten pruebas de viremia por CMV y signos clínicos de infección por CMV, se debe considerar la interrupción del tratamiento con idelalisib hasta que se haya resuelto la infección. Si se considera que los beneficios de reanudar el tratamiento con idelalisib son superiores a los riesgos, se debe considerar la administración de tratamiento anticipado frente al CMV.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), tras el uso de idelalisib en el contexto de tratamientos inmunosupresores previos o concomitantes que se han asociado con la LMP. Los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales, nuevos o que hayan empeorado. Si se sospecha de LMP, se deben llevar a cabo pruebas diagnósticas apropiadas y se debe suspender el tratamiento hasta que se haya descartado la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, incluida una resonancia magnética (RM) preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

Neutropenia

Durante el tratamiento han surgido casos de neutropenia de grado 3 o 4, incluida neutropenia febril, en pacientes tratados con idelalisib. Se deben realizar recuentos sanguíneos en todos los pacientes al menos cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento con idelalisib, y al menos semanalmente en los pacientes mientras el RAN sea inferior a 1.000 por mm³.

Hepatotoxicidad



En los ensayos clínicos con idelalisib se han observado elevaciones de la ALT y la AST de grados 3 y 4 (>5 veces el LSN). Se han notificado también casos de lesión hepatocelular, incluida la insuficiencia hepática. Los aumentos de las transaminasas hepáticas se observaron fundamentalmente durante las 12 primeras semanas de tratamiento, y revirtieron con la interrupción de la dosis del medicamento. De los pacientes que reanudaron el tratamiento con idelalisib a una dosis más baja, el 26 % presentaron recurrencia de la elevación de ALT/AST. El tratamiento con Idelalisib debe interrumpirse en caso de elevación de ALT/AST de grados 3 o 4 y se debe controlar la función hepática. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja una vez que los valores hayan retornado al grado 1 o inferior (ALT/AST $\leq$ 3 veces el LSN).

Se debe controlar la ALT, la AST y la bilirrubina total en todos los pacientes cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado a partir de entonces. Si se observan elevaciones de la ALT y/o la AST de grado 2 ó superior, se deben controlar semanalmente la ALT, la AST y la bilirrubina total de los pacientes hasta que los valores retornen al grado 1 ó inferior.

Diarrea/colitis

Se produjeron casos de colitis grave relacionada con el medicamento, relativamente tarde (meses) con respecto al inicio de la terapia, a veces con agravación rápida, pero se resolvieron en pocas semanas con la interrupción de la dosis del medicamento y tratamiento sintomático adicional (p. ej., medicamentos antiinflamatorios, como budesonida entérica).

La experiencia del tratamiento de pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal es muy limitada.

Neumonitis y neumonía organizada

Se han notificado casos de neumonitis y neumonía organizada (algunos con desenlace mortal), con idelalisib. Se debe interrumpir la administración de idelalisib y evaluar a los pacientes que presentan acontecimientos pulmonares graves en busca de una causa explicativa. En caso de diagnóstico de neumonitis sintomática moderada o grave, o neumonía organizada, se debe iniciar el tratamiento adecuado e interrumpir de forma permanente el tratamiento con idelalisib.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con desenlace mortal cuando idelalisib se administró de forma concomitante con otros medicamentos asociados a estos síndromes. Si se sospecha SSJ o NET, se debe interrumpir inmediatamente la administración de idelalisib y tratar al paciente en consecuencia.

Inductores de CYP3A

La exposición a idelalisib se puede ver reducida cuando se administra de forma concomitante con inductores de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o la carbamazepina. Como una reducción de la concentración plasmática de idelalisib puede ocasionar una disminución de la eficacia, se debe evitar la administración concomitante de Idelalisib con inductores moderados o potentes de CYP3A.

Sustratos de CYP3A

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A4. Por tanto, idelalisib tiene el potencial de interactuar con medicamentos metabolizados por CYP3A, lo que puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas del otro medicamento.

Cuando se administra idelalisib de forma concomitante con otros medicamentos, se debe consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto del otro



medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4. Se debe evitar el tratamiento concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A con reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (p. ej. alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimozida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam) y utilizar si es posible medicamentos alternativos menos sensibles a la inhibición por CYP3A4.

Insuficiencia hepática

Se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática, ya que se espera que la exposición aumente en esta población, en particular en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática grave en los ensayos clínicos de idelalisib. Se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población.

Hepatitis crónica

No se ha estudiado idelalisib en pacientes con hepatitis crónica activa incluyendo hepatitis vírica. Se debe actuar con precaución cuando se administre Idelalisib en pacientes con hepatitis activa.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento con idelalisib y durante el mes siguiente a su interrupción. Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera como segundo método anticonceptivo, ya que actualmente se desconoce si idelalisib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de idelalisib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No se recomienda utilizar Idelalisib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si idelalisib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Idelalisib.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos acerca del efecto de idelalisib sobre la fertilidad. Los estudios en animales sugieren la posibilidad de efectos perjudiciales de idelalisib sobre la fertilidad y el desarrollo fetal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Sobredosis

En caso de sobredosis, se deberá vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad.

El tratamiento de la sobredosis de Idelalisib consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

Reacciones adversas:

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas al medicamento notificadas con idelalisib solo o en combinación con un anticuerpo monoclonal anti- CD20 (rituximab u ofatumumab). Las reacciones adversas se enumeran por sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacción	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Infecciones e infestaciones		
Infecciones (incluidas la neumonía por Pneumocystis jirovecii y las infecciones por CMV)*	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Linfocitosis**	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Neumonitis	Frecuente	Frecuente
Neumonía organizada	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea/colitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de las	Muy frecuente	Muy frecuente
Lesión hepatocelular	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema***	Muy frecuente	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia	Muy frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Aumento de los triglicéridos	Muy frecuente	Frecuente

* Engloba infecciones oportunistas e infecciones bacterianas y virales tales como neumonía, bronquitis y sepsis.

** La linfocitosis inducida por idelalisib no debe considerarse progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos.

*** Incluye los términos preferidos dermatitis exfoliativa, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso, trastorno cutáneo y exantema exfoliativo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones.

Se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluidas infecciones de grados 3 y 4, en los grupos tratados con idelalisib en comparación con los grupos de control de los estudios clínicos con idelalisib. Las infecciones observadas con mayor frecuencia fueron infecciones del aparato respiratorio y episodios sépticos.

En muchos casos no se identificó el patógeno; no obstante, entre los patógenos identificados, se encontraban patógenos tanto convencionales como oportunistas, incluida la NPJ y el CMV. Casi todos los casos de NPJ, incluidos los casos mortales, se produjeron en ausencia de profilaxis para la NPJ. Se han producido casos de NPJ después de suspender el tratamiento con idelalisib.



Exantema

El exantema fue por lo general leve o moderado y ocasionó la interrupción del tratamiento en el 1,7 % de los sujetos. En los ensayos 312-0116/0117 y 312-0119, se produjo exantema (notificado como dermatitis exfoliativa, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso y trastorno cutáneo) en el 28,3 % de los sujetos que recibieron idelalisib + un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) y en el 7,7 % de los sujetos que recibieron un anticuerpo monoclonal anti-CD20 solamente (rituximab u ofatumumab). De estos, el 4,9 % de los que recibieron idelalisib + un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) y el 1,0 % de los que recibieron un anticuerpo monoclonal anti-CD20 solamente (rituximab u ofatumumab) presentaron exantema de grado 3, y ningún sujeto sufrió un acontecimiento adverso de grado 4. El exantema se resolvió habitualmente con tratamiento (p. ej., esteroides tópicos y/u orales, difenhidramina) e interrupción de la dosis en los casos graves.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

En raras ocasiones, se han producido casos de SSJ y NET cuando idelalisib se administró de forma concomitante con otros medicamentos asociados a estos síndromes (bendamustina, rituximab, alopurinol y amoxicilina). El SSJ o la NET aparecieron dentro del mes siguiente tras la combinación de medicamentos y se han producido casos con desenlace mortal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Idelalisib se metaboliza principalmente a través de una aldehído oxidasa y, en menor grado, de CYP3A y una glucuronidación (UGT1A4). Su principal metabolito es GS-563117, que carece de actividad farmacológica. Idelalisib y GS-563117 son sustratos de P-gp y BCRP.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de idelalisib Inductores de CYP3A

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 150 mg de idelalisib con rifampicina (un potente inductor de CYP3A) generaba una reducción de aproximadamente el 75 % en la AUC_{inf} de idelalisib. Se debe evitar la administración concomitante de Idelalisib con inductores moderados o potentes de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan o la carbamazepina, ya que esto puede ocasionar una disminución de la eficacia.

Inhibidores de CYP3A/P-gp

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 400 mg de idelalisib con 400 mg una vez al día de ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A, P-gp y BCRP) generaba un aumento del 26 % en la C_{max} y un aumento del 79 % en la AUC_{inf} de idelalisib.

No se considera necesario efectuar un ajuste inicial de la dosis de idelalisib cuando se administra con inhibidores de CYP3A/P-gp, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

Efecto de idelalisib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A. En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de idelalisib con midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) generaba un

Acta No. 13 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

aumento de aproximadamente el 140 % en la Cmax y de alrededor del 440 % en la AUCinf del midazolam debido a la inhibición de CYP3A por GS-563117. La administración concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A puede aumentar sus exposiciones sistémicas y aumentar o prolongar su actividad terapéutica y sus reacciones adversas.

In vitro, la inhibición de CYP3A4 fue irreversible y se espera por tanto que se tarde varios días en regresar a una actividad enzimática normal después de interrumpir la administración de idelalisib.

En la Tabla se enumeran las posibles interacciones entre idelalisib y los medicamentos administrados de forma concomitante que son sustratos de CYP3A (el aumento se indica como “↑”).

Esta lista no es exhaustiva y solo pretende servir de orientación. En general, se debe consultar la ficha técnica del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4.

Medicamento	Efecto esperado de idelalisib sobre los niveles del medicamento	Recomendación clínica para su administración concomitante con idelalisib
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA 1		
Alfuzosina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con alfuzosina.
ANALGÉSICOS		
Fentanilo, alfentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención las reacciones adversas (p. ej., depresión respiratoria, sedación).
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona, quinidina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con amiodarona o quinidina.
Bepiridil, disopiramida, lidocaína	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTINEOPLÁSICOS		
Inhibidores de la tirosinaquinasa como dasatinib y nilotinib, también vincristina y vinblastina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención la tolerancia a estos antineoplásicos.
ANTICOAGULANTES		

Warfarina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante y después de interrumpir el tratamiento con idelalisib.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina	↑ concentraciones séricas	Se deben vigilar los niveles de anticonvulsivantes.
ANTIDEPRESIVOS		
Trazodona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda un cuidadoso ajuste de la dosis del antidepresivo y vigilar la respuesta al mismo.
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	↑ concentraciones séricas	Se pueden requerir reducciones de la dosis de colchicina. No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con colchicina a pacientes con insuficiencia renal o hepática.
ANTIHIPERTENSIVOS		
Amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino, nicardipino	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica del efecto terapéutico y de las reacciones adversas.
ANTINFECCIOSOS		
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda aumentar la vigilancia de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, entre ellas neutropenia y uveítis.
INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC		
Boceprevir, telaprevir	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Claritromicina, telitromicina	↑ concentraciones séricas	No se requiere ajuste de la dosis de claritromicina en los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] 60-90 ml/min). Se recomienda vigilancia clínica en los pacientes con CrCl <90 ml/min. En los pacientes con CrCl <60 ml/min, se deben considerar antibacterianos alternativos. Se recomienda vigilancia clínica para la telitromicina.
ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Quetiapina, pimozida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con quetiapina o pimozida. Pueden considerarse medicamentos alternativos, como la olanzapina.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentano	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución y observar estrechamente a los pacientes en busca de toxicidad relacionada con bosentano.
ALCALOIDES ERGÓTICOS		
Ergotamina, dihidroergotamina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con ergotamina o dihidroergotamina.
FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL		
Cisaprida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con cisaprida.
GLUCOCORTICOIDES		

Corticosteroides inhalados/nasales: Budesonida, fluticasona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
Budesonida oral	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica en busca de un aumento de los signos/síntomas de los efectos de los corticosteroides.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Lovastatina, simvastatina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con lovastatina o simvastatina.
Atorvastatina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica y se puede considerar una dosis inicial más baja de atorvastatina. Alternativamente, se puede considerar el cambio a pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia terapéutica.
AGONISTA BETA INHALADO		
Salmeterol	↑ concentraciones séricas	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol e idelalisib. La combinación puede ocasionar un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, entre ellos prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA		

Sildenafil Tadalafilo	↑ concentraciones séricas	Para la hipertensión arterial pulmonar:
Sildenafil, tadalafilo	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con sildenafil.
	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución, considerando incluso una reducción de la dosis, cuando se administre tadalafilo de forma concomitante con idelalisib.
		Para la disfunción eréctil:
		Hay que actuar con especial precaución y se puede considerar una reducción de la dosis cuando se prescriba sildenafil o tadalafilo con idelalisib, con mayor vigilancia de los acontecimientos adversos.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam (oral), triazolam	↑ concentraciones	No se debe administrar Forma concomitante con (oral) o triazolam.
Bupiriona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar la Concentración de los sedantes/hipnóticos y puede considerarse una reducción de la dosis.

Sustratos de CYP2C8

In vitro, idelalisib inhibió e indujo CYP2C8, pero se desconoce si esto se traduce en algún efecto in vivo sobre los sustratos de CYP2C8. Se recomienda precaución si se utiliza Idelalisib junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de CYP2C8 (paclitaxel).

Sustratos de enzimas inducibles (p. ej., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT). In vitro, idelalisib fue un inductor de varias enzimas y no se puede excluir un riesgo de menor exposición y por tanto disminución de la eficacia de los sustratos de enzimas inducibles como CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT. Se recomienda precaución si se utiliza Idelalisib junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de estas enzimas (warfarina, fenitoína, S-mefenitoína).

Sustratos de BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y P-gp.

La administración concomitante de varias dosis de idelalisib 150 mg dos veces al día a sujetos sanos ocasionó exposiciones similares a rosuvastatina (AUC IC del 90 %: 87, 121) y digoxina (AUC IC del 90 %: 98, 111), lo que sugiere que idelalisib no provoca una inhibición clínicamente relevante de BCRP, OATP1B1/1B3 o P-gp sistémica. No se puede



excluir un riesgo de inhibición de la P-gp en el tubo digestivo, que podría ocasionar una mayor exposición a los sustratos sensibles a la P-gp intestinal como dabigatrán etexilato.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

150 mg por vía oral, dos veces al día.

La dosis recomendada de Idelalisib es de 150 mg, administrados por vía oral dos veces al día.

No obstante, su médico puede reducir esta dosis a 100 mg dos veces al día si experimenta ciertos efectos adversos

Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos inaceptables.

Si un paciente omite una dosis de Idelalisib y han transcurrido un máximo de 6 horas con respecto a la hora a la que lo toma normalmente, debe tomar la dosis omitida lo antes posible y proseguir con su horario posológico habitual. Si un paciente omite una dosis y han transcurrido más de 6 horas, no debe tomar la dosis omitida, sino simplemente proseguir con su horario posológico habitual.

Modificación de la dosis

Elevación de las transaminasas hepáticas

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de elevación de grado 3 ó 4 de las aminotransferasas (alanina aminotransferasa [ALT]/aspartato aminotransferasa [AST] >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN]). Una vez que los valores hayan retornado al grado 1 ó inferior (ALT/AST $\leq$ 3 veces el LSN), se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día.

Si el problema no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento. Si el problema recurre, se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib hasta que los valores retornen al grado 1 ó inferior, después de lo cual se puede considerar el reinicio en dosis de 100 mg dos veces al día según el criterio del médico

Diarrea/colitis

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de diarrea/colitis de grado 3 ó 4. Una vez que la diarrea/colitis haya retornado al grado 1 ó inferior, se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día. Si la diarrea/colitis no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento.

Neumonitis

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de sospecha de neumonitis. Una vez resuelta la neumonitis y si resulta adecuado un nuevo tratamiento, se puede considerar la reanudación del tratamiento con dosis de 100 mg dos veces al día. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con Idelalisib en caso de neumonitis sintomática moderada o grave, o neumonía organizada

Exantema

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de exantema de grado 3 ó 4. Una vez que el exantema haya retornado al grado 1 ó inferior, se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día. Si el exantema no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Neutropenia

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en los pacientes mientras su recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea inferior a 500 por mm³. Se debe realizar RAN al menos semanalmente hasta que el RAN sea ≥500 por mm³ cuando se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día

RAN 1.000 a <1.500/mm ³	RAN 500 a <1.000/mm ³	RAN <500/mm ³
Mantener el tratamiento con Idelalisib.	Mantener el tratamiento con Idelalisib. Realizar el RAN al menos semanalmente.	Interrumpir el tratamiento con Idelalisib. Realizar el RAN al menos semanalmente hasta que sea ≥500/mm ³ y, a continuación, se puede reanudar el tratamiento con Idelalisib en dosis de 100 mg dos veces al día.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar de forma específica la dosis en los pacientes de edad avanzada (edad ≥65 años).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis al iniciar el tratamiento con Idelalisib en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población y se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Idelalisib en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Idelalisib se administra por vía oral. Se debe indicar a los pacientes que deglutan el comprimido entero. El comprimido recubierto no se debe masticar ni machacar. El comprimido recubierto con película se puede tomar acompañado o no de alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos



Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe adjuntar estudios adicionales que justifiquen las indicaciones propuestas:

“Linfoma no Hodgkin de células B folicular cuando la enfermedad ha regresado después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores” y “linfoma linfocítico pequeño cuando la enfermedad regresa después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores”.

Adicionalmente, la Sala solicita allegar estudios adicionales que justifiquen la indicación propuesta en combinación con Ofatumumab.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala solicita al interesado allegar el anexo correspondiente del PGR contemplando lo planteado en el formato de presentación, justificando la clasificación de los riesgos según los hallazgos de los estudios llevados a cabo hasta el momento, el plan de farmacovigilancia hace referencia a las actividades de farmacovigilancia que se realizarán, donde estas son la captación y reporte de eventos adversos, PSUR/PBRER, señales (farmacovigilancia de rutina) o estudios postcomercialización (farmacovigilancia adicional) y no lo que se encuentra descrito en el formato de presentación.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 ELIZARIA®

Expediente : 20164753
Radicado : 20191112859 / 20201032563
Fecha : 19/02/2020
Interesado : Generium Pharmaceutical

Composición:
Cada mL contiene 10mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Elizaria® está indicado para:

- Tratamiento de pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.

- Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa)

Contraindicaciones:

Elizaria® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Eculizumab, a las proteínas murinas u otros componentes del producto.

No inicie el tratamiento con Elizaria®:

- Durante la lactancia

En pacientes con HPN:

- con una infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.

- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis*.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con SHUa:

- con una infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.
- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de Elizaria®, debe prescribirse con precaución en pacientes con:

- Infecciones sistémicas activas;
- Insuficiencia hepática (debido a la ausencia de experiencia clínica).

La administración de Elizaria requiere seguimiento por parte de un hematólogo.

No administrar mediante bolus intravenoso.

El tratamiento con eculizumab no afecta el componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Embarazo y lactancia

No se realizaron estudios controlados del producto durante el embarazo.

Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana pasa a través de la barrera placentaria y, por lo tanto, el eculizumab es capaz de inhibir la actividad terminal del complemento en la sangre fetal. Elizaria® no debe utilizarse durante el embarazo, excepto en los casos en que el beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el eculizumab se excreta en la leche materna, pero teniendo en cuenta los efectos adversos potenciales del producto, se recomienda detener la lactancia durante el tratamiento con el producto y dentro de los 5 meses posteriores a su finalización.

Mujeres en potencial de maternidad

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con Elizaria® y durante los 5 meses posteriores a su finalización.

Infección meningocócica

El mecanismo de acción de Elisaria® sugiere un mayor riesgo de desarrollo de infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*) en el contexto de su uso. Cualquier tipo de serotipo, incluidos los atípicos, por ejemplo, X, pueden ser considerados como serotipos patógenos. Para reducir el potencial de infección, todos los pacientes deben ser inmunizados con la vacuna meningocócica dentro de al menos 2 semanas antes de comenzar el tratamiento con Elizaria®. Los pacientes que comenzaron a recibir tratamiento con Elizaria® antes de las 2 semanas posteriores a la vacunación contra la infección meningocócica, deben recibir el tratamiento antibacteriano preventivo correspondiente durante las 2 semanas posteriores a la vacunación. Todos los pacientes deben también ser revacunados de acuerdo con los estándares existentes en Colombia. Se recomiendan las vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B de *Neisseria meningitidis* (si están disponibles). En algunos casos, la vacunación no proporciona suficiente acción protectora.

Al elegir un medicamento antibacteriano para el tratamiento de la meningitis, se deben seguir estrictamente las recomendaciones oficiales.

Es necesario informar a los pacientes que, en caso de desarrollar dolor de cabeza con fiebre y rigidez en el cuello, o sensibilidad a la luz, deben acudir inmediatamente a recibir atención médica, ya que estos son síntomas característicos de una infección meningocócica.



Otras infecciones sistémicas

El mecanismo de acción de Elizaria® también sugiere la posibilidad de activar una infección latente, aunque los datos de los estudios clínicos no revelaron diferencias en la frecuencia, gravedad o localización de las infecciones en pacientes que recibieron eculizumab y placebo. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de activar la infección durante el tratamiento con Elizaria® y sus posibles síntomas.

Reacciones a la infusión

La administración intravenosa de Elizaria®, así como la administración de otros fármacos proteicos, puede ir acompañada de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. A pesar de la falta de datos clínicos sobre el desarrollo de tales reacciones durante el tratamiento con eculizumab, se debe suspender la administración del producto en caso de una reacción grave a la perfusión y se debe prescribir una terapia sintomática.

Inmunogenicidad

Se determinó un título de anticuerpos bajo en pacientes que recibieron tratamiento con eculizumab (3,4%) y placebo (4,8%). Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en 3 de 100 (3%) pacientes con SHUa.

Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab neutralizantes en 1 de 100 pacientes (1%) con SHUa. No se encontró correlación entre el título de anticuerpos y la eficacia clínica del producto o sus efectos secundarios.

Inmunización

Antes de iniciar el tratamiento con Elizaria®, se recomienda que todos los pacientes con HPN y SHUa reciban vacunación completa de acuerdo con el calendario nacional de vacunación preventiva. Además, todos los pacientes deben recibir la vacuna meningocócica al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento con Elizaria. Las vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B (si están disponibles) se recomiendan para la prevención de la infección meningocócica.

Los pacientes menores de 18 años también deben vacunarse contra la influenza hemofílica y el neumococo en estricta conformidad con el calendario nacional de vacunación.

Terapia de anticoagulación

Las recomendaciones para el tratamiento anticoagulante no deben cambiarse debido a la prescripción de Elizaria®.

Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de la HPN

Para controlar la gravedad de la hemólisis intravascular en pacientes con HPN, durante el tratamiento con Elizaria®, es necesario determinar la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) en el suero sanguíneo. Si es necesario, el ajuste de la dosis durante el período de terapia de apoyo, la frecuencia de administración del producto definida por el rango de 14 ± 2 días se puede aumentar a 1 vez cada 12 días.

Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de SHUa

La microangiopatía trombótica (TMA por sus siglas en inglés) debe controlarse en pacientes con SHUa durante el tratamiento con Elizaria® mediante el control regular del recuento de plaquetas, la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa y la creatinina sérica. Si es necesario, el ajuste de la dosis durante el período de terapia de apoyo, la frecuencia de administración del producto definida en un rango de 14 ± 2 días se puede aumentar a 1 vez cada 12 días.



Interrupción del tratamiento en pacientes con HPN

Los pacientes cuya terapia con Elizaria® se ha suspendido deben ser monitoreados para proporcionar control de la hemólisis intravascular. Los signos de hemólisis severa son: actividad sérica de LDH mayor que antes del inicio del tratamiento con Elizaria®, en combinación con uno de los siguientes parámetros: disminución de más del 25% de la población de células con HPN (en ausencia de un efecto de dilución en caso de transfusión sanguínea) durante 1 semana o antes; concentración de hemoglobina inferior a 50 g/L o su disminución en más de 40 g/L durante 1 semana o antes; la aparición de angina de pecho o aumento de su gravedad; desórdenes mentales; Incremento de la concentración de creatinina en sangre en un 50% o trombosis. La duración del seguimiento para los pacientes después de la interrupción del tratamiento con Elizaria® debe ser de al menos 8 semanas.

En caso de signos de hemólisis severa después de la interrupción del tratamiento, se recomienda prescribir una transfusión sanguínea (masa de glóbulos rojos) o realizar una transfusión sanguínea de intercambio si, según los datos de citometría de flujo, la población de células HPN es > 50% del recuento total de glóbulos rojos, y también para prescribir anticoagulantes, corticosteroides o reanudar la terapia con Elisaria®. Los datos de seguimiento de 16 pacientes con HPN en los que se suspendió el tratamiento con eculizumab no revelaron un aumento en la intensidad de la hemólisis intravascular.

Interrupción del tratamiento en pacientes con SHUa

Después de la interrupción del tratamiento con eculizumab, se observó recurrencia de los síntomas de la TMA en algunos pacientes con SHUa; 4 a 127 semanas después de la interrupción del tratamiento. En los estudios clínicos de SHUa, un total de 61 pacientes (21 de ellos niños) dejaron de usar eculizumab, el período de seguimiento promedio fue de 24 semanas. Después de la interrupción del tratamiento, se informaron quince complicaciones graves asociadas con la reanudación de la TMA en 12 pacientes. Dos casos más de manifestaciones graves de TMA ocurrieron en 2 pacientes que recibieron eculizumab a una dosis más baja, fuera del régimen de dosificación aprobado. Se observaron manifestaciones graves de TMA en los pacientes, independientemente de si se habían identificado mutaciones genéticas, un alto riesgo de polimorfismo o autoanticuerpos. Estos pacientes tuvieron complicaciones médicas graves adicionales, entre ellas: fuerte deterioro de la función renal; enfermedades que requieren hospitalización; y la progresión de la ERC a la enfermedad renal terminal que requiere terapia de reemplazo renal.

A pesar de la reanudación del tratamiento con eculizumab, un paciente desarrolló la progresión de la afección a insuficiencia renal terminal. Los pacientes con SHUa que han suspendido el tratamiento con eculizumab deben someterse a un seguimiento médico para controlar los signos y síntomas de complicaciones graves de la microangiopatía trombótica. El monitoreo puede no ser suficiente para predecir o prevenir las manifestaciones graves de microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa después de la discontinuación del producto.

Los signos de manifestación de TMA después de la cancelación de eculizumab son: (1) dos o más cambios re-detectables en uno de los siguientes parámetros: una reducción en el recuento de plaquetas $\leq 25\%$, en comparación con el valor inicial o el recuento máximo de plaquetas durante el tratamiento con eculizumab; aumento en la concentración de creatinina sérica $\geq 25\%$ en comparación con el nivel inicial o el mínimo durante la terapia con eculizumab; o un aumento en la actividad de la LDH en suero $\geq 25\%$, en comparación con el valor inicial o mínimo durante el tratamiento con eculizumab; o (2) cualquiera de los siguientes síntomas: cambios mentales, convulsiones, angina de pecho, dificultad para respirar, trombosis.

En el caso de que se desarrollen complicaciones graves de la TMA después de interrumpir el tratamiento con eculizumab, se recomienda reanudar la terapia con eculizumab, prescribir un tratamiento de mantenimiento mediante plasmaféresis o transfusiones de

plasma de intercambio o una terapia de mantenimiento específica apropiada que incluya hemodiálisis, respiración artificial o terapia de anticoagulación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los estudios sobre el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no revelaron ningún impacto negativo de eculizumab, sin embargo, dada la posibilidad de reacciones adversas durante el tratamiento con el producto (por ejemplo, dolor de cabeza, mareo, debilidad), debe tener cuidado al conducir y al utilizar otro tipo de maquinaria que requiere ánimo vigilante.

Excipientes

Los pacientes con una dieta controlada en sodio deben tener en cuenta que cada vial del producto contiene 5.0 mmol de sodio.

Reacciones adversas:
El evento adverso más común en el tratamiento con eculizumab fue el dolor de cabeza (observado principalmente en el ciclo inicial del tratamiento). El evento adverso más grave fue la sepsis meningocócica. Un resumen de los eventos adversos observados durante los ensayos clínicos, así como en el período posterior a la comercialización en pacientes con HPN o SHUa que recibieron terapia de referencia, clasificados por clase de órganos del sistema (MedDRA) y por incidencia según la OMS: muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$) se proporcionan a continuación.

Órganos y sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$, $< 1/10$	No común $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Muy raro $< 1/10.000$
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, trombocitopenia, hemólisis	Coagulopatía, coagulación de eritrocitos, trastornos de la coagulación, anemia, linfopenia		
Trastornos cardiacos			Sensación de latido del corazón		
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus; vértigo vestibular		
Trastornos endocrinos			Hipertiroidismo		
Trastornos oculares			Irritación conjuntival, visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.	Distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, dolor de las encías, peritonitis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Sensación de malestar en el pecho, escalofríos, debilidad, edema, fiebre, astenia, síndrome gripal	Dolor en el tórax, parestesia, moretones y dolor en el lugar de la inyección, sofocos		

Trastornos hepatobiliares			Ictericia		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas	Reacciones de hipersensibilidad		
Infecciones e infestaciones		Infecciones del tracto respiratorio superior, tracto urinario, incluyendo virales, nasofaringitis, bronquitis, herpes oral, sepsis meningocócica, artritis bacteriana, aspergilosis	Infecciones del tracto respiratorio inferior, tracto gastrointestinal, cistitis, sinusitis, infecciones de tejidos y encías dentales, abscesos e inflamación del tejido subcutáneo, infecciones fúngicas, influenza, infecciones causadas por <i>Neisseria</i> y <i>Haemophilus</i> , impétigo, meningitis meningocócica, sepsis, shock séptico, neumonía		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacción inespecífica en el lugar de administración.		
Exploraciones complementarias		Prueba de Coombs positiva	Mayor actividad de la AST, mayor actividad de la ALT, mayor actividad de la GGT, disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de apetito	Anorexia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor en los huesos, espasmos musculares	Hinchazón de las articulaciones, trismus		

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Síndrome mielodisplásico, melanoma		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Vértigo, disgeusia	Síncope, temblor, parestesia		
Trastornos psiquiátricos			Sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio, cambios de humor, trastornos del sueño		
Trastornos renales y urinarios			Hematuria, insuficiencia renal, disuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastornos menstruales, erección espontánea		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, edema de la membrana mucosa nasal, dolor en la laringe y la faringe, disnea, secreción nasal.	Hemoptisis, picazón en la garganta		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, picazón, erupción	Urticaria, dermatitis, eritema, petequias, alteración de la pigmentación de la piel, sudoración excesiva, piel seca		
Trastornos vasculares		Disminución de la presión arterial	Hematoma, aumento de la presión arterial, hipertensión maligna, sofocos, enfermedades de las venas		

Información Adicional

Entre los efectos secundarios informados durante todos los estudios clínicos en pacientes con HPN o SHUa, el más grave fue la septicemia meningocócica.



Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en el 2% de los pacientes con HPN y en el 3% de los pacientes con SHUa que recibieron tratamiento con el producto. La formación de anticuerpos es típica de todos los medicamentos proteicos.

Se observaron casos de hemólisis en caso de administración omitida o retrasada de eculizumab en pacientes con HPN.

Se observaron manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica en caso de administración de eculizumab omitida o retrasada en pacientes con SHUa.

Pacientes pediátricos

Un análisis generalizado de los datos de seguridad no reveló diferencias en el perfil de seguridad de niños de 11 a 18 años y pacientes adultos con HPN. En los niños, el dolor de cabeza es el evento más común.

Los estudios revelaron que, en niños de 2 meses a 18 años, el perfil de seguridad no difiere del de los pacientes adultos con SHU.

Pacientes con otras enfermedades

Información de seguridad a partir de otros estudios clínicos

Un análisis generalizado de todos los estudios clínicos con eculizumab (11 estudios, 716 pacientes) con 6 entidades nosológicas diferentes a HPN y SHUa, reveló 1 caso de meningitis meningocócica en un paciente no vacunado con nefropatía glomerular membranosa idiopática.

Para otras reacciones adversas, el análisis de los datos de todos los estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes sin HPN (526 pacientes recibieron eculizumab, 221 pacientes recibieron placebo), con una frecuencia del 2% o más en comparación con el grupo de placebo, reveló las siguientes reacciones adversas: infecciones del tracto respiratorio superior, erupciones y lesiones.

Sobredosis

No se han conocido casos de sobredosis con eculizumab.

Interacciones:

Elizaria solo se puede mezclar con solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de cloruro de sodio al 0,45% o solución inyectable de dextrosa (glucosa) al 5%.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y Método de Administración

Infusión intravenosa por goteo durante 25 a 45 minutos para adultos y de 1 a 4 horas para pacientes pediátricos.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

El curso de tratamiento para pacientes adultos (≥ 18 años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

Ciclo inicial: 600 mg de Elizaria® una vez a la semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: 900 mg de Elizaria® en la semana 5 con administración adicional de 900 mg de Elizaria® cada 14 ± 2 días.

Para pacientes con HPN menores de 18 años, la dosis de Elizaria® se determina según el peso del niño:

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Peso del paciente	Ciclo inicial	Terapia de mantenimiento
≥40 kg	600 mg una vez a la semana durante 4 semanas	900 mg en la semana 5; luego 900 mg cada 2 semanas
30...<40 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5...<10 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

Síndrome hemolítico-urémico atípico

El curso de tratamiento para pacientes adultos (≥18 años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

Ciclo inicial: 900 mg de Elizaria® una vez a la semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: 1200 mg de Elizaria® en la semana 5 con administración adicional de 1200 mg de Elizaria® cada 14 ± 2 días.

Para pacientes con SHUa menores de 18 años, la dosis de Elizaria® se determina según el peso del niño:

Peso del paciente	Ciclo inicial	Terapia de mantenimiento
≥40 kg	900 mg una vez a la semana durante 4 semanas	1200 mg en la semana 5; luego 1200 mg cada 2 semanas
30...<40 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5...<10 kg	300 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

Se requiere la administración de una dosis adicional de Elizaria® en caso de plasmaféresis, transfusión de plasma de intercambio o infusión de plasma fresco congelado:

Tipo de procedimiento	Dosis previa de Elizaria®	Dosis adicional de Elizaria® después del procedimiento	Tiempo de la administración adicional de Elizaria®
Plasmaféresis o transfusiones	300 mg	300 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	Dentro de los 60 minutos posteriores a cada

de plasma de intercambio	≥ 600 mg	600 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	plasmaféresis o transfusión de plasma de cambio.
Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por unidad de plasma fresco congelado	60 minutos antes de la infusión de cada unidad de plasma fresco congelado

Poblaciones específicas

Uso geriátrico

El producto puede ser prescrito a pacientes mayores de 65 años. No se requieren un régimen de dosificación ni precauciones especiales, aunque la experiencia clínica con el tratamiento en este grupo de edad es limitada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis de Elizaria® en este grupo de pacientes.

Deterioro hepático

No se han realizado estudios especiales sobre la eficacia y seguridad de Elizaria en pacientes con insuficiencia hepática.

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. 2019014948 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto INS-ECU-300-UN 12-06-2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos emitido en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia puesto que no se resolvieron las inquietudes respecto a calidad especificadas en el Auto No. 2019014948, las cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo. La carencia de esta información no permite establecer un balance riesgo beneficio favorable sobre el producto de la referencia.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. PURINETHOL 50mg

Expediente : 46262
Radicado : 20191185049
Fecha : 20/09/2019
Interesado : Aspen Labs S.A. de C.V., Mexico

Composición:
Cada tableta contiene 50 mg de Mercaptopurina

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Coadyuvante en el tratamiento de leucemia aguda, leucemia crónica mielocítica.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento, leucemia crónica linfocítica, enfermedad de Hodking, y tumores sólidos, leucopenia secundaria a otros citostáticos.

Advertencia: Purinethol es un agente citotóxico activo para uso solo bajo la dirección de médicos experimentados en la administración de esta clase de agentes. Riesgo de aparición de cáncer de linfoma hepato esplénico de células T.

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

Nuevas indicaciones:

La formulación PURI-NETHOL® se indica en el tratamiento de leucemia aguda. Puede emplearse en la inducción de una remisión y, en particular, se indica en la terapia de mantenimiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielógena aguda.

La formulación PURI-NETHOL® puede emplearse en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica.

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

Nuevas indicaciones:

Mercaptopurina se indica en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de leucemia aguda. Puede emplearse en la inducción de una remisión y, en particular, se indica en la terapia de mantenimiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielógena aguda.

Mercaptopurina debe emplearse en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en advertencias: “Posible confusión con mercaptamina (cisteamina) por similitud de nombres.”

3.4.1.2. REVLIMID ® 5, 10, 15, 25 mg

Expediente : 19999701 / 19999700 / 19999773 / 19999772

Radicado :

20191198774 / 20191204427

20191198779 / 20191204434

20191198786 / 20191204437

20191198794 / 20191204438

Fecha : 18/10/2019

Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

- Cada capsula dura contiene 5 mg de Lenalidomida
- Cada capsula dura contiene 10 mg de Lenalidomida
- Cada capsula dura contiene 15 mg de Lenalidomida
- Cada capsula dura contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con deleción 5 q. En mieloma múltiple en combinación con dexametasona.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a la talidomida, pomalidomida, o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Menores de 18 años.

Advertencias y precauciones:

Toxicidad embrionaria y fetal

Revlimid es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embriofetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo.

Revlimid sólo está disponible por medio del programa de minimización de riesgo.

Pacientes femeninas en edad reproductiva:

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con Revlimid, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables: deben comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Revlimid, durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con Revlimid.

Se deben obtener prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de Revlimid, y luego posteriormente, deben realizarse las pruebas en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben la droga. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben Revlimid y por hasta 28 días después de discontinuar Revlimid, incluso si se han sometido a una



vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman Revlimid no deben donar esperma.

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con Revlimid y durante 1 mes tras la discontinuación de la droga ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a Revlimid.

Riesgo reproductivo y requisitos de prescripción (programa de minimización de riesgo):

Debido al riesgo embrionario y fetal, Revlimid sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo una estrategia de evaluación y mitigación del riesgo, el programa de minimización de riesgo.

Los componentes requeridos del programa de minimización de riesgo son los siguientes:

- Los médicos deben estar certificados con el programa mediante la inscripción y el cumplimiento de los requerimientos programa de minimización de riesgo.
- Los pacientes deben firmar un acuerdo paciente-médico y cumplir con los requerimientos del programa de minimización de riesgo. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos y los hombres deben cumplir con los requerimientos de anticoncepción.
- Las farmacias deben estar certificadas con el programa de minimización de riesgo, solo deben entregar Revlimid a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del programa de minimización de riesgo.

Toxicidad hematológica

Revlimid puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección y advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Indicar a los pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. La administración concomitante de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

Los pacientes que toman Revlimid deben realizarse recuentos sanguíneos completos al inicio, y luego, de forma periódica según se describe a continuación.

Los pacientes que toman Revlimid en combinación con dexametasona para MM deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada 7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los días 1 y 15 del ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis.

Los pacientes que toman Revlimid para el síndrome mielodisplásicomielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante.

Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscriptos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 42 días (rango, días 14-411) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 17 días (rango, días 2-170). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la



mediana de tiempo hasta la manifestación fue 28 días (rango, días 8-290) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 22 días (rango, días 5-224)

Tromboembolia venosa y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y trombosis arterial aumentan en pacientes tratados con Revlimid. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con mieloma múltiple, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con Revlimid y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó TVP como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas RD continuous, RD18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ep fue similar entre las ramas RD continuous, RD18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio (1,7%) y el ACV (2,3%) aumentan en pacientes con mieloma múltiple después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con Revlimid y dexametasona en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas RD continuous, RD18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas RD continuous, RD18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%, respectivamente). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprofilaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el diccionario médico para actividades regulatorias) ocurrió en pacientes con mieloma múltiple refractario y en recaída que fueron tratados con Revlimid y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas RD continuous y RD18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT.

La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,37 meses en las ramas RD continuous y RD18 combinadas. Se recomienda tromboprofilaxis. El régimen de tromboprofilaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben Revlimid.

Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original



en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

Aumento de mortalidad en pacientes con LLC

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único Revlimid aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con Revlimid en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,92 [95% IC: 1,08 - 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardíaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de Revlimid. Revlimid no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple que recibían Revlimid, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias invasivas, particularmente LDA y SMD. El aumento de casos de LMA y SMD se produjo predominantemente en pacientes con NDMM que recibían Revlimid en combinación con melfalán oral (frecuencia del 5,3%) o inmediatamente después de una dosis alta intravenosa de melfalán y ASCT o trasplante autólogo de células madre (frecuencia de hasta 5,2%). La frecuencia de casos de LMA y SMD en las ramas de Revlimid /dexametasona se observó en 0,4%. Se observaron casos de neoplasias de células B (que incluyen linfomas de Hodgkin) en ensayos clínicos en donde los pacientes recibieron lenalidomida en el entorno post-ASCT.

Los pacientes que recibieron terapia con Revlimid hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los pacientes tratados en las ramas con Revlimid de duración fija. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de Revlimid como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con Revlimid.

Hepatotoxicidad

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de Revlimid si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Reacciones alérgicas

Se informaron angioedema y reacciones dermatológicas graves. Se han notificado casos graves de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), con el uso de lenalidomida. Los prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si se producen estos síntomas. Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de SSJ, NET o DRESS, y no se debe reiniciar cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Se debe considerar la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de



otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Revlimid contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

Síndrome de lisis tumoral

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacciones de llamarada en tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. Revlimid no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Se puede continuar la administración de lenalidomida en pacientes con reacciones de llamarada de grados 1 y 2 sin interrupción o modificación, según el criterio del médico. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 1 o 2 también pueden recibir tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos narcóticos para el manejo de los síntomas de la reacción de llamarada. En pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que se resuelva a $\leq$ Grado 1. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas según las directrices para el tratamiento de las reacciones de llamarada de grados 1 y 2.

Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con Revlimid. En pacientes que son candidatos a ASCT, la derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de Revlimid o para quienes se ha recolectado una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo, se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT (melfalán/prednisona/talidomida) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con lenalidomida comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT. Se produjeron infecciones de grado ≥ 3 en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente monitorizados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. Ej., tos, fiebre, etc.) De modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB).

Acta No. 13 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos de los casos de reactivación viral tuvieron un desenlace mortal. Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster dieron lugar a herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción temporal o permanente del tratamiento con lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado.

Se han notificado raramente casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con lenalidomida previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron la interrupción de lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, se debe establecer el estado del virus de la hepatitis B. En el caso de los pacientes que den positivo en la prueba de infección por el VHB, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución al utilizar lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes con un resultado anti-HBC positivo pero HBsAG negativo. Estos pacientes se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento.

Cataratas

Se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben lenalidomida en combinación con dexametasona, especialmente cuando se administran durante un periodo de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de riesgo

Revlimid puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo. Revlimid es un análogo de la talidomida.

Talidomida es un teratógeno humano, que induce una frecuencia alta de daños congénitos severos y con riesgo de vida, tales como amelia (ausencia de miembros), focomelia (miembros cortos), hipoplasia de los huesos, ausencia de huesos, anomalías externas del oído (incluidas anotía, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anomalías del ojo (anoftalmía, microftalmía) y defectos cardíacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, urinario y de los genitales, y se ha reportado mortalidad en el nacimiento o inmediatamente después en aproximadamente el 40 % de los recién nacidos.

Lenalidomida provocó defectos en las extremidades similares a los provocados por talidomida en las crías de monas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, la paciente debe estar advertida respecto del posible riesgo para el feto.



Si el embarazo se produce durante el tratamiento, suspender el fármaco inmediatamente. Bajo estas condiciones. Derive a la paciente a un obstetra/ginecólogo experto en toxicidad reproductiva para mayor evaluación y asesoramiento.

Uso en madres en período de lactancia

Se desconoce si el fármaco se excreta en leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en leche humana y que lenalidomida puede causar reacciones adversas en lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso en poblaciones específicas

Uso pediátrico

No se ha establecido la efectividad y seguridad en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso geriátrico

Revlimid se ha utilizado en estudios clínicos de mieloma múltiple (mm) en pacientes de hasta 91 años.

Por lo menos luego de una terapia previa: de los 703 pacientes con mm que recibieron el tratamiento experimental en los estudios 1 y 2, el 45% tenían 65 años o más, mientras que el 12% de los pacientes tenían 75 años o más. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos con Revlimid /dexametasona y placebo/dexametasona. De los 353 pacientes que recibieron Revlimid /dexametasona, el 46% tenía 65 años o más. En ambos estudios, los pacientes >65 años de edad fueron más propensos que los pacientes ≤65 años a experimentar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilación auricular e insuficiencia renal luego del uso de Revlimid. No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

NDMM: en términos generales, de los 1613 pacientes en el estudio NDMM que recibieron el tratamiento del estudio, el 94% (1521 /1613) tenía 65 años de edad en adelante, mientras que el 35% (561/1613) era mayor de 75 años. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre las ramas del estudio (RD continuo: 33%; RD18: 34%; MPT: 33%). En total, en todas las ramas de tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de ea (por ej. Todos los EA, EA grado 3/4, EA serios) fue mayor en los sujetos de mayor edad (> 75 años) que en los más jóvenes (≤ 75 años). Los EA de grado 3 o 4 en el SOC trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración se informaron consistentemente a una mayor frecuencia (con una diferencia de por lo menos 5%) en los sujetos mayores que en los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento. Los EA emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 en los SOC infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos (incluida insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo y trastornos renales y urinarios (incluida insuficiencia renal) también se informaron con una frecuencia ligera, pero consistentemente mayor (< 5% diferencia), en los sujetos mayores que en los sujetos más jóvenes en todas las ramas de tratamiento. Para otros SOC (por ej. Trastornos de la sangre y del sistema linfático, infecciones e infestaciones, trastornos cardíacos, trastornos vasculares), hubo una tendencia menos consistente de una mayor frecuencia de EA grado 3/4 en los sujetos mayores frente a los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento. Los EA serios se informaron en general con una frecuencia mayor en los sujetos mayores que en los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento.

Revlimid ha sido utilizado en estudios clínicos de SMD con delección del 5q en pacientes de hasta 95 años.



De los 148 pacientes con SMD relacionado con delección 5q reclutados en el estudio principal, el 38% tenían 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o más. Aunque la frecuencia global de eventos adversos (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes, la frecuencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes de más de 65 años de edad discontinuaron los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con la proporción de pacientes más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

Como es más probable que en los pacientes de edad avanzada disminuya la función renal, se debe tener cuidado al elegir la dosis. Controlar la función renal.

Mujeres en edad reproductiva y hombres

Revlimid puede causar daño fetal cuando se lo administra durante el embarazo las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo 4 semanas antes de la terapia mientras toman Revlimid, durante las interrupciones de dosis y por al menos 4 semanas después de completar la terapia.

Mujeres

Las mujeres en edad reproductiva se deben comprometer a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a utilizar de forma simultánea dos métodos confiables de control natal (una forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonas (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches, anillos vaginales o implantes) o vasectomía de la pareja y un método anticonceptivo efectivo adicional, como, por ejemplo, preservativo sintético o de látex, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Revlimid, debe mantenerse durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y se debe continuar durante 4 semanas tras la discontinuación de la terapia de Revlimid. La anticoncepción confiable está indicada aun cuando hay antecedentes de infertilidad, salvo que se deba a una histerectomía. Las mujeres en edad reproductiva deben ser derivadas a un especialista en métodos anticonceptivos, si es necesario.

Las mujeres en edad reproductiva deben tener dos pruebas de embarazo negativas antes de iniciar el tratamiento con Revlimid. La primera prueba debe realizarse dentro de los 10 - 14 días, y la segunda prueba dentro de las 24 horas antes de prescribir Revlimid. Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones de dosis, las pruebas de embarazo de mujeres en edad reproductiva deben realizarse semanalmente durante las primeras 4 semanas de uso, y luego se deben repetir cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Si una paciente no menstrúa o si hay alguna anomalía en su prueba de embarazo o en su sangrado menstrual, debe realizarse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento. Debe discontinuarse el tratamiento de Revlimid durante esta evaluación.

Hombres

La lenalidomida está presente en el semen de los hombres que toman Revlimid. Por lo tanto, los hombres siempre deben usar un preservativo sintético o de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras toman Revlimid, durante las interrupciones de dosis y por hasta 28 días luego de discontinuar Revlimid, aun si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los hombres que toman Revlimid no pueden donar espermatozoides.

Insuficiencia renal

Como lenalidomida se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan ajustes a las dosis de inicio de Revlimid para proporcionar una exposición adecuada al



medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-60 ml/min) o severa (CLcr < 30 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática. La eliminación de lenalidomida sin metabolizar se produce principalmente por vía renal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto versión 4
- Información para Prescribir Versión 4

Nuevas indicaciones

REVLIMID en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM)

REVLIMID está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).

Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente.

Revlimid está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple como terapia de mantenimiento después del trasplante autólogo de células madre.

Revlimid en combinación con dexametasona o Revlimid en combinación con melfalán y prednisona, seguidos de la terapia de mantenimiento con Revlimid, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no son elegibles para trasplante.

Síndromes Mielodisplásicos

Revlimid está indicado para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculados con una anomalía citogenéticas adicionales.

Linfoma Folícular (LF) tratado anteriormente

Linfoma de la zona marginal (LZM) en combinación con rituximab.

Nueva dosificación / grupo etario:

Mieloma Múltiple

Terapia de combinación con REVLIMID

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. En el caso de pacientes > 75 años de edad, puede reducirse la dosis inicial de dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En los pacientes que no son elegibles para auto-HSCT el tratamiento debe continuarse hasta laprogresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para pacientes que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de Revlimid (Ver Advertencias y Precauciones) Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente.

Tratamiento inicial: Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona.El tratamiento con Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es $<1.0 \times 10^9 / L$, y / o los recuentos de plaquetas son $<50 \times 10^9 / L$.

La dosis inicial recomendada de Revlimid es de 25 mg por vía oral una vez al día, ya sea
a) los días 1-14 de cada ciclo de 21 días, o
b) los días 1-21 de cada ciclo de 28 días.

Bortezomib debe administrarse mediante inyección subcutánea (1,3 mg / m² de superficie corporal) dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días o 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es
a) 20 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, O
b) 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4 y 9 a 12 de cada ciclo.
Se recomiendan hasta ocho ciclos de tratamiento de 21 días o seis ciclos de 28 días (24 semanas de tratamiento inicial).

Tabla 1: Esquema de dosificación recomendado para Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona

Hasta 8 ciclos	Día (del ciclo de 21 días)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21
Revlimid (25 mg)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	*			*				*			*				
Dexametasona (20 mg)	*	*		*	*			*	*		*	*			

o

Hasta 6 ciclos	Día (del ciclo de 28 días)																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22-28
Revlimid (25 mg)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	*			*				*			*											
Dexametasona (40 mg)	*	*	*	*					*	*	*	*										

Tratamiento continuado en pacientes que no reciben trasplante: Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión Continúe con Revlimid 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. La terapia puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

• Tratamiento continuado: trasplante autólogo de células madre.
Para los pacientes que pasan al trasplante autólogo de células madre, la movilización de células madre hematopoyéticas debe tener lugar dentro de los 4 ciclos del tratamiento inicial.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del mieloma múltiple

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen en la Tabla 9 a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere en relación con REVLIMID.

Tabla 9: Ajuste de dosis por toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
	Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a <30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID,
Regresan a ≥30.000/mcL	seguir un hemograma completo semanal
	Reanudar REVLIMID con una reducción de 5 mg de la dosis anterior
Para cada caída posterior <30.000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a ≥30.000/mcL	Reanudar REVLIMID con una reducción de 5 mg de la dosis anterior
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en MM	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
	Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a <1000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID,
Regresan a ≥1000/mcL y neutropenia es	seguir con un CBC semanal
	Reanudar REVLIMID en 25 mg diarios o en
la única toxicidad	la dosis inicial
Regresan a ≥1000/mcL y hay otra toxicidad	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.
Para cada caída posterior <1000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a ≥1000/mcL	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID luego del auto-HSCT

Después de realizar el auto-HSCT, iniciar el tratamiento de mantenimiento con REVLIMID luego de una adecuada recuperación hematológica (ANC ≥ 1000/mcl y/o recuento de plaquetas ≥ 75.000/mcl).

La dosis inicial de REVLIMID recomendada es 10 mg diarios en forma continua (Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Después de 3 ciclos de terapia de mantenimiento, la dosis puede aumentarse a 15 mg diarios si es tolerada.

Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Para manejar la neutropenia o la trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con REVLIMID, se recomienda seguir las directrices para la modificación de dosis resumidas en la Tabla 10 que está a continuación.

Tabla 10: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM
Recuentos plaquetarios

Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a < 30.000/mcl	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, realizar un hemograma completo semanal
Regresan a ≥ 30.000/mcL	Reanudar REVLIMID en la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.
Si la dosis diaria es de 5 mg, Para una caída posterior < 30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a ≥ 30.000/mcL	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg
<u>Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)</u>	
<u>Neutropenia en MM</u>	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a < 500/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, hacer un hemograma completo semanal
Regresan a ≥ 500/mcL	Reanudar REVLIMID con la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.
Si la dosis diaria es de 5 mg Para cada caída posterior < 1000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a ≥ 500/mcL	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Otras toxicidades en MM

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en mieloma múltiple (ver Tabla 11)

Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante



El tratamiento con Revlimid no debe iniciarse si el ANC es $<1.0 \times 10^9 / L$ y / o los recuentos de plaquetas son $<50 \times 10^9 / L$.

Dosis recomendada La dosis inicial recomendada de Revlimid es de 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

Revlimid en combinación con melfalán y prednisona seguida de monoterapia de mantenimiento en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante El tratamiento con Revlimid no debe iniciarse si el ANC es $<1.5 \times 10^9 / L$ y / o los recuentos de plaquetas son $<75 \times 10^9 / L$.

Dosis recomendada

La dosis inicial recomendada es Revlimid 10 mg / día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días hasta 9 ciclos, melfalán 0.18 mg / kg por vía oral los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días, prednisona 2 mg / kg por vía oral en los días 1-4 de los ciclos repetidos de 28 días.

Los pacientes que completan 9 ciclos o que no pueden completar la terapia combinada debido a la intolerancia reciben tratamiento con Revlimid solo, 10 mg / día por vía oral los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días administrados hasta la progresión de la enfermedad.

Revlimid en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple que recibieron al menos un tratamiento previo.

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de Revlimid por vía oral una vez al día en los días 1 a 21 de los ciclos repetidos de tratamiento de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros 4 ciclos de tratamiento y luego 40 mg una vez al día en los días 1 a 4 de cada ciclo. El tratamiento debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del síndrome mielodisplásico

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:	
Si el basal es $\geq 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50.000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan trombocitopenia con 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Si el ANC basal es $\geq 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $<750/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el ANC basal $<1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $<500/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$<500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $<500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$<500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $<500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Otras toxicidades grados 3/4 en SMD

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a $\leq$ grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD:

(ver Tabla 11)

Posología recomendada para linfoma folicular o linfoma de la zona marginal

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es de 20 mg/día por vía oral en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días por un máximo de 12 ciclos en combinación con rituximab.

Con la posología específica del estudio AUGMENT. Para ajustar la dosis debido a toxicidad ocasionada por rituximab véase la información sobre prescripción del producto.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento de LF o LZM

Para controlar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otras toxicidades grado 3 o 4 que se consideren en relación con REVLIMID se recomienda seguir los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen a continuación:

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento en LF o LzM:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Disminuyen a menos de 50.000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
Vuelven por lo menos a 50.000/mcL	Si la dosis inicial fue de 20 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	
Neutropenia durante el tratamiento en LCM:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Disminuyen a menos de 1000/mcL por al menos 7 días o Disminuyen a menos de 1.000/mcL asociado con fiebre de al menos 38,5° C o Disminuyen a menos de 500/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
Vuelven por lo menos a 1.000/mcL	Si la dosis inicial fue de 20 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 2,5 mg diarios.

Otras toxicidades grados 3/4 en LF o LzM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del profesional en salud, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a grado 2 o menor.

Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en LF o LzM

Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal se indican en la siguiente tabla (ver Poblaciones Específicas).

Tabla 11. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en terapia de combinación con REVLIMID para MM y para LCM	Dosis en terapia de mantenimiento con REVLIMID después de auto-HSCT para MM y para SMD
CLcr 30 a 60 mL/min	10 mg una vez por día	5 mg una vez por día
CLcr < 30 mL/min (no requiere diálisis)	15 mg día por medio	5 mg Día por medio
CLcr < 30 mL/min (requiere diálisis)	5 mg una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.	5 mg Tres veces por semana, administrar luego de la diálisis

Terapia de combinación con REVLIMID para MM: para CLcr 30 a 60 mL/min, considerar la escalada de la dosis a 15 mg después de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de lenalidomida sin toxicidad limitante de la dosis.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID después del auto-HSCT para MM y para MCL, y SMD: basar el aumento o la disminución subsiguiente de la dosis de REVLIMID en la tolerancia al tratamiento de cada paciente (ver Posología y administración).

Modificación de la dosis

La dosis de Revlimid o medicamentos utilizados en combinación (dexametasona, melfalán, prednisona, bortezomib) debe ajustarse en función de los hallazgos clínicos y los valores de laboratorio.

Para los ajustes de dosis debidos a la toxicidad de los medicamentos utilizados en combinación con Revlimid, consulte la información sobre prescripción del producto correspondiente.

Hematotoxicidad

Ajustes de dosis recomendados durante el tratamiento y reinicio del tratamiento.

Los ajustes de dosis, que se resumen a continuación por indicación, se recomiendan para tratar la trombocitopenia de grado 3 o 4, la neutropenia u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con la lenalidomida.

Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente



Etapas de la reducción de la dosis

	Lenalidomida
Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg
Nivel de dosis -3	10 mg
Nivel de dosis -4	5 mg
Nivel de dosis -5	2.5 mg diarios o 5 mg cada 48 h

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a $< 30 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y siga el CBC semanalmente.
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Reanudar lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 2,5 mg al día.

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$ o neutropenia febril (fiebre $\geq 38.5^\circ C$ y ANC $< 1 \times 10^9/L$)	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y realice el CBC semanalmente
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$ o neutropenia febril	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 2,5 mg al día.

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Revlimid en pacientes tras trasplante autólogo de células madre

Etapas de reducción de la dosis

	Dosis inicial (10 mg)	Si se aumenta la dosis (15 mg) ^a
Nivel de dosis -1	5 mg una vez al día continuamente	10 mg una vez al día continuamente
Nivel de dosis -2	5 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días	5 mg una vez al día continuamente
Nivel de dosis -3	No aplica	5 mg una vez al día los días 1-21 de los ciclos de 28 días
No administrar por debajo de 5 mg una vez al día en los días 1-21 de los ciclos de 28 días		

^a Después de tres ciclos de 28 días de mantenimiento continuo con Revlimid, la dosis puede aumentarse a 15 mg por vía oral una vez al día, si se tolera.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a $< 30 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y solicite el hemograma completo semanalmente.
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1

Para cada caída posterior por debajo de 30×10^9	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y solicite el hemograma completo semanalmente
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Revlimid en combinación con dexametasona en pacientes no tratados que no son elegibles para trasplante

Etapas de reducción de la dosis

	Lenalidomida	Dexametasona
Dosis inicial	25 mg	40 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg	12 mg
Nivel de dosis -3	10 mg	8 mg
Nivel de dosis -4	5 mg	4 mg
Nivel de dosis -5	2.5 mg diarios o 5 mg cada 48hs	N/A

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a $< 25 \times 10^9/L$	Interrumpa la dosis de lenalidomida por el resto del ciclo ^a
Vuelven a $\geq 50 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a 5 mg menos que la dosis previa. Después de la dosis de 5 mg, reanude lenalidomida a 2,5 diarios o 5 mg cada 48 horas. No administre por debajo de 2,5 mg diarios o 5 mg 48 horas.

^a Si se produce una toxicidad limitante de la dosis (DLT) el día 15 de un ciclo, se interrumpirá la administración de lenalidomida durante al menos el resto del ciclo actual de 28 días.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Neutropenia	
Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$ o neutropenia febril (fiebre $\geq 38^{\circ}C$; $< 1 \times 10^9/L$)	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 1 \times 10^9/L$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada.	Retome lenalidomida a la dosis inicial una vez al día
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas de la neutropenia.	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día
Por cada caída posterior por debajo de $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo una vez al día

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Si la dosis de lenalidomida se redujo por una DLT hematológica, la dosis de lenalidomida se puede reintroducir en el siguiente nivel de dosis más alto (hasta la dosis inicial) a discreción del médico tratante si la terapia con lenalidomida / dexametasona continuada dio como resultado una función mejorada de la médula ósea (sin DLT durante al menos 2 ciclos consecutivos y un ANC $\geq 1,500 / \mu L$ con un recuento de plaquetas $\geq 100,000 / \mu L$ al comienzo de un nuevo ciclo al nivel de dosis actual).

Revlimid en combinación con melfalán y prednisona seguida de monoterapia de mantenimiento en pacientes que no son elegibles para trasplante

Pasos de reducción de dosis			
	Lenalidomida	Melfalán	Prednisona
Dosis inicial	10 mg	0.18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dosis -1	7.5 mg diarios o 15 mg cada 48 hs	0.14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dosis -2	5 mg	0.10 mg/kg	0.5 mg/kg
Nivel de dosis -3	2.5 mg diarios o 5 mg cada 48 h	N/A	0.25 mg/kg

Trombocitopenia	
Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Primero descienden a $< 25 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 25 \times 10^9/L$	Retome el tratamiento con lenalidomida y melfalán al nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de $30 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 30 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo (nivel de dosis 2 o 3) una vez al día

Neutropenia	
Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando la neutropenia es la única toxicidad observada.	Reanude lenalidomida a la dosis inicial una vez al día.
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$ cuando se observan toxicidades hematológicas dependientes de la dosis, distintas a la neutropenia.	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día
Por cada caída posterior por debajo de $< 0.5 \times 10^9/L$	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
Vuelven a $\geq 0.5 \times 10^9/L$	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1 una vez al día.

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo, síndrome mielodisplásico y linfoma de células del manto.

En el MM después de al menos un tratamiento previo o MDS, para la trombocitopenia con una disminución en el recuento de plaquetas a $<25 \times 10^9 / L$ o una neutropenia con una disminución en el recuento de neutrófilos a $<0,5 \times 10^9 / L$, el tratamiento con lenalidomida debe suspenderse.

El tratamiento de MCL con Revlimid debe suspenderse en caso de trombocitopenia con una disminución en el recuento de plaquetas a $<50 \times 10^9 / L$ o neutropenia con una disminución en el recuento de neutrófilos a $<0,5 \times 10^9 / L$ o caída a $<1 \times 10^9 / L$ durante al menos 7 días, o descensos a $<1 \times 10^9 / L$ con una temperatura asociada de $\geq 38.5^\circ C$.

Después de la normalización de los recuentos de plaquetas / neutrófilos, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis más baja. En caso de recurrencia la dosis debe reducirse



aún más. En el caso de toxicidad a la dosis más baja, el tratamiento con lenalidomida debe interrumpirse.

En MM, después de al menos una terapia previa, la primera reducción de la dosis es a 15 mg al día, 10 mg si la toxicidad reaparece y luego 5 mg al día.

En MDS la primera reducción de dosis es a 5 mg al día; si la toxicidad reaparece, se recomienda una segunda reducción de la dosis a 2.5 mg al día o 5 mg en días alternos. Se recomienda una tercera reducción de la dosis a 5 mg dos veces por semana si se repite la toxicidad.

En pacientes con MCL que no han mostrado ninguna respuesta con una dosis más baja de Revlimid durante más de 3 meses, se debe considerar el cambio a otro tratamiento.

Otras razones

Si se produce una erupción no escamosa de grado 3 (con ampollas), neuropatía de grado 3 o reacción alérgica de grado 2, el tratamiento debe suspenderse. Se puede reanudar en la siguiente dosis más baja después de la regresión apropiada a $\leq$ grado 1.

Si se produce una erupción escamosa (con ampollas), una erupción no escamosa de grado 4 (con ampollas), neuropatía de grado 4 o una reacción alérgica de grado 3, se debe suspender Revlimid.

Si se produce estreñimiento ($\geq$ grado 3), el tratamiento debe suspenderse e iniciarse el tratamiento de la constipación.

El tratamiento con Revlimid se puede reanudar en la siguiente dosis más baja después de la regresión del estreñimiento a $\leq$ grado 2.

Si se produce una trombosis / embolia venosa ($\geq$ grado 3), el tratamiento debe suspenderse e iniciarse un tratamiento anticoagulante. La reanudación de la terapia queda a criterio del médico (manteniendo la misma dosis).

Revlimid debe interrumpirse por angioedema, erupción de grado 4, o erupción exfoliativa o ampollosa, si se sospecha el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) o la reacción a la droga con eosinofilia y los síntomas sistémicos (DRESS), y no debe reanudarse tras la interrupción de estas reacciones.

Otras toxicidades de grado $\frac{3}{4}$

Para otras toxicidades de grado $\frac{3}{4}$ que se consideran relacionadas con Revlimid, el tratamiento debe interrumpirse y reiniciarse a la siguiente dosis más baja, a criterio del médico, una vez que la toxicidad se haya resuelto a $\leq$ grado 2.

Método de administración

Las cápsulas de Revlimid deben tomarse a la misma hora cada día, con o sin comidas, pero con agua.

Las cápsulas no deben abrirse ni masticarse. Las manos deben lavarse inmediatamente después del contacto con las cápsulas. Se debe tener cuidado para asegurar que el polvo contenido en las cápsulas no se inhale y no entre en contacto con la piel o las membranas mucosas (por ejemplo, en el caso de daño de una cápsula). Si se produce contacto con la piel, el sitio debe lavarse con agua y jabón. Si el producto entra en contacto con los ojos, deben enjuagarse con agua.



Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se olvidó una dosis de Revlimid, se puede tomar la dosis. Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó una dosis en el horario normal, el paciente no debe tomar la dosis, sino tomar la siguiente dosis en el horario habitual del día siguiente. No debe tomar 2 dosis al mismo tiempo.

Instrucciones especiales de dosificación

Pacientes pediátricos

Revlimid no ha sido investigado en pacientes pediátricos. Por ese motivo, Revlimid no debe utilizarse en este grupo etario.

Pacientes de edad avanzada

Los ajustes de dosis no son necesarios. Dado que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función renal reducida, la función renal debe ser monitoreada regularmente en estos pacientes.

Revlimid se ha utilizado en estudios clínicos en pacientes de hasta 95 años.

Pacientes con mieloma múltiple no tratado que no son elegibles para trasplante

Para pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg / día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

No se propone un ajuste de la dosis para pacientes mayores de 75 años tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona.

Pacientes con trastornos de la función renal.

No se requiere un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal leve (ClCr 80-50 mL / min). Para el tratamiento de pacientes con MM con una dosis inicial de 25 mg y para pacientes con MM y pacientes con MDS con una dosis inicial de 10 mg, respectivamente, se recomiendan los siguientes ajustes de dosis al inicio del tratamiento y durante todo el tratamiento para pacientes con insuficiencia renal moderada ($30 \leq \text{ClCr} < 50$ mL / min) o grave ($\text{ClCr} < 30$ mL / min) o enfermedad renal en etapa terminal:

Función renal (ClCr)	Ajuste de la dosis	
	Dosis inicial 25 mg	Dosis inicial 10 mg
Función renal normal / insuficiencia renal leve (ClCr ≥ 50 ml / min)	25 mg una vez al día	10 mg una vez al día
Insuficiencia renal moderada (30 ≤ ClCr < 50 mL/min)	10 mg ^a una vez al día	5 mg una vez al día
Insuficiencia renal grave (ClCr < 30 mL/min, no requiere diálisis)	7.5 mg una vez al día o 15 mg ^b cada 2 días	2.5 mg una vez al día o 5 mg cada dos días
Insuficiencia renal terminal (ClCr < 30 mL/min, requiere diálisis)	5 mg una vez al día; En los días de diálisis, administre la dosis después de la diálisis.	2.5 mg una vez al día o 5 mg 3 veces a la semana; En los días de diálisis, administrar la
		dosis después de la diálisis.

^a La dosis puede aumentarse a 15 mg al día después de 2 ciclos si el paciente no responde al tratamiento y lo tolera.

^b La dosis puede aumentarse a 10 mg al día si el paciente tolera el tratamiento.

Pacientes con trastornos de la función hepática.

Revlimid no se ha investigado en pacientes con trastornos de la función hepática y no hay recomendaciones de dosis especiales.

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:

1. Para la indicación linfoma folicular (LF), el interesado debe allegar información actualizada de los estudios en curso (entre ellos AUGMENT y MAGNIFY), que informen sobre los desenlaces de estudio, incluyendo información sobre calidad de vida, para establecer el real balance beneficio-riesgo.
2. Para la indicación linfoma de la zona marginal, la Sala no recomienda la indicación dado que, al efectuar el análisis desglosado del estudio AUGMENT y MAGNIFY de los pacientes con la condición de la indicación solicitada, se observa una respuesta de eficacia inferior a la del brazo comparador (rituximab).
3. Para la indicación como terapia de mantenimiento en pacientes con mieloma múltiple (MM) luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT), debe allegar estudios clínicos que soporten la indicación solicitada.
4. Para la indicación en síndrome mielodisplásico, debe allegar estudios clínicos para soportar la indicación en pacientes sin la delección 5q.
5. Para la indicación en combinación con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, debe allegar estudios clínicos en pacientes que son candidatos para trasplante, considerando que el estudio allegado no incluye estos pacientes.



3.4.1.3. XTANDI 40 mg

Expediente : 20067345
Radicado : 20191215280 / 20191238174
Fecha : 02/12/2019
Interesado : Astellas Farma Colombia S.A.S.

Composición:
Cada capsula blanda contiene 20 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 privación 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 solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión 252167-XTA-COL
- Información para Prescribir versión 252167-XTA-COL

Nuevas indicaciones:
Xtandi® está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) en combinación con terapia de privación androgénica.
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo resistente a la castración (CPRC).
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso del tratamiento de privación androgénica en quienes la quimioterapia no esté clínicamente indicada aún.
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad haya avanzado durante o después de la terapia con docetaxel.

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:

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con relación a la indicación en cáncer de próstata metastásico hormono sensible (mHSPC), el interesado debe allegar información más actualizado de los estudios ARCHES y ENZAMET con información de datos maduros de sobrevida global.

La Sala solicita al interesado ampliar información sobre el desenlace “mediana de tiempo requerido para iniciar quimioterapia” del estudio ARCHES, ya que éste no guarda correlación con otros desenlaces de eficacia.

Así mismo, la Sala solicita información adicional sobre seguridad y datos de calidad de vida, en particular porque encuentra incremento de eventos adversos tales como convulsiones, particularmente en pacientes que reciben docetaxel.

3.4.1.4 VIMPAT® 10 MG/ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20036706
Radicado : 20191152718 / 20201087588
Fecha : 15/05/2020
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100mL contiene 1000mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: (Del Registro)
Vimpat® está indicado como

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

Precauciones y advertencias:

* Mareo: el tratamiento con lacosamida ha sido asociado con el mareo, el cual podría aumentar con la presencia de lesiones o caídas accidentales. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales de la medicina.

* ritmo y conducción cardíaca: en los estudios clínicos se ha observado prolongación del intervalo PR con el uso de lacosamida. Lacosamida debe ser utilizada con precaución en pacientes con problemas de conducción o enfermedad cardíaca severa, tales como historial de infarto al miocardio o insuficiencia cardíaca. [nota para países: debe incluirse un ECG antes y después del inicio del tratamiento con lacosamida.] En la experiencia post-comercialización se ha reportado un bloqueo AV de segundo grado o mayor. En los ensayos controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación atrial o palpitaciones; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en ensayos de etiqueta abierta de epilepsia y en la experiencia post-comercialización. los pacientes deben conocer los síntomas del bloqueo AV de segundo grado o mayor (e.g. Pulso lento o irregular, sensación de desorientación y desmayo) y los síntomas de fibrilación atrial y palpitaciones (e.g. Palpitaciones, pulso rápido o irregular, falta de aliento). En caso de que aparezca alguno de estos síntomas, los pacientes deben acudir con su médico.

* pensamientos y comportamiento suicida: en los pacientes tratados con agentes antiepilépticos se han reportado pensamientos y comportamiento suicida con varias

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



indicaciones. Un meta-análisis de los ensayos aleatorios, controlado con placebo de los medicamentos antiepilépticos también mostró un aumento pequeño en el riesgo de padecer pensamientos o comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de que el riesgo de la lacosamida aumente. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamiento o comportamiento suicida y debe considerarse un tratamiento adecuado. Los pacientes (y las personas que cuidan a los pacientes) deben ser aconsejados para que acudan al médico en caso de presentar signos de pensamientos o comportamiento suicida. El jarabe y la solución oral de lacosamida contienen aspartame, una fuente de fenilalanina, que podría ser dañino para las personas con fenilcetonuria.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002568, emitidos mediante Acta No. 16 de 2019 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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 Ind. Ped. – Terapia de adición
- Información para prescribir versión Julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 Ind. Ped. – Terapia de adición

Nuevas indicaciones:

Vimpat® se utiliza en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con o sin generalización secundaria con epilepsia.

Vimpat® está indicado como monoterapia en pacientes mayores de 16 años o en terapia de adición en pacientes a partir de 4 años.

Nueva dosificación / grupo etario
Posología Y Administración

Posología

Adultos

- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

Monoterapia inicial

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

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

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

- Conversión a la monoterapia

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

- Terapia de adición en adolescentes que pesan 50 Kg o más y en adultos

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

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

- Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

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

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

Descontinuación

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

Poblaciones Especiales

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($CL_{CR} > 30$ mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia

renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30\text{mL/min}$) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día.

En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30\text{ mL/min}$) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios).

Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima.

No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg):

Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad

Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años o adolescentes que pesan menos de 50 Kg se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

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

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante*

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)

Acta No. 13 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)

La solución para infusión de Vimpat® en pacientes pediátricos no se ha establecido, la solución para infusión de Vimpat® está indicada para el tratamiento de las crisis de inicio parcial solo en pacientes adultos (de 17 años de edad y mayores).

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en adolescentes o niños con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC (ver sección 9. REACCIONES ADVERSAS). La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.
Lacosamida solución oral viene con una copa dosificadora con marcas graduadas, una jeringa para uso oral de 10 mL con un adaptador e instrucciones para su uso.

Copa dosificadora (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan 50 Kg o más y adultos)

Cada marca de graduación (5 mL) de la copa dosificadora equivale a 50 mg de lacosamida.

Jeringa para uso oral (de 10 mL con marcas de graduación cada 0.25 mL) con un adaptador (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan menos de 50 Kg)

Una jeringa para uso oral llena (10 mL) corresponde a 100 mg de lacosamida. El volumen extraíble mínimo es 1 mL, que corresponde a 10 mg de lacosamida. A partir de la marca de graduación de 1 mL, cada marca corresponde a 0.25 mL, que son 2.5 mg de lacosamida

- Nuevas contraindicaciones
- Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).
- Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.



Nuevas precauciones y advertencias:

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

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

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

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

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

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

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

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

Lacosamida solución oral contiene:

- Sorbitol (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- Sodio. Una marca de graduación de la solución oral (5 mL) contiene 0.31 mmol (o 7.09 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Un componente llamado metil parahidroxibenzoato de sodio (E219) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).
- Aspartame (E951), una fuente de fenilalanina. Esta sustancia puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (una enfermedad metabólica)

Nuevas reacciones adversas

Estudios clínicos

- Panorama General

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

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

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

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

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- Trastornos del sistema nervioso.
Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuente: Síncope.

- Trastornos oftalmológicos.
Muy frecuente: Diplopía.

Frecuente: Visión borrosa.

- Trastornos del oído y el laberinto.
Frecuente: Vértigo, tinnitus.

- Trastornos del tracto gastrointestinal.
Muy frecuente: Náusea.

Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Frecuente: Prurito.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.
Frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

- Administración de la dosis de carga

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

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la

Acta No. 13 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.
Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune.
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

- Trastornos psiquiátricos.
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.
- Trastornos del sistema nervioso.
Crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

Trastornos cardíacos.

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

- Trastornos hepatobiliares.
Pruebas de función hepática anormales, incremento en las enzimas hepáticas ($> 2x$ LSN).
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos ($n = 408$) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales (nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %), somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

Un total del 67.8 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 58.1 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron, como mínimo, 1 reacción adversa.

El comportamiento y las funciones cognitivas y emocionales se determinaron mediante los cuestionarios Achenbach CBCL y BRIEF que se aplicaron en el momento inicial y a lo largo de todos los estudios y fueron principalmente estables durante el transcurso de los ensayos clínicos.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR

Acta No. 13 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción.

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

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

Datos in vivo

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

Medicamentos antiepilépticos

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

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

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

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

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

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto



no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

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

Unión a proteínas

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión Julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 Ind. Ped. – Terapia de adición**
- **Información para prescribir versión Julio 2019 CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 Ind. Ped. – Terapia de adición**

Nuevas indicaciones:

Vimpat® se utiliza en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con o sin generalización secundaria con epilepsia.

Vimpat® está indicado como monoterapia en pacientes mayores de 16 años o en terapia de adición en pacientes a partir de 4 años.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología

Adultos

- **Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años**

Monoterapia inicial

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

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

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

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Conversión a la monoterapia**

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

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

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

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

- **Terapia de adición en adolescentes que pesan 50 Kg o más y en adultos**

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

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

- **Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga**

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

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

Descontinuación

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

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes en edad avanzada: No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a



la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

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

En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios).

Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima.

No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg):

Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad

Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años o adolescentes que pesan menos de 50 Kg se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

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

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante*

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)

La solución para infusión de Vimpat® está indicada para el tratamiento de las crisis de inicio parcial solo en pacientes adultos (de 17 años de edad y mayores).

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en adolescentes o niños con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC (ver sección 9. REACCIONES ADVERSAS). La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

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

Copa dosificadora (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan 50 Kg o más y adultos)

Cada marca de graduación (5 mL) de la copa dosificadora equivale a 50 mg de lacosamida.

Jeringa para uso oral (de 10 mL con marcas de graduación cada 0.25 mL) con un adaptador (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan menos de 50 Kg)



Una jeringa para uso oral llena (10 mL) corresponde a 100 mg de lacosamida. El volumen extraíble mínimo es 1 mL, que corresponde a 10 mg de lacosamida. A partir de la marca de graduación de 1 mL, cada marca corresponde a 0.25 mL, que son 2.5 mg de lacosamida

Nuevas contraindicaciones

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

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

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

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

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

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

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

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

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

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

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución oral contiene:

- Sorbitol (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- Sodio. Una marca de graduación de la solución oral (5 mL) contiene 0.31 mmol (o 7.09 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- Un componente llamado metil parahidroxibenzoato de sodio (E219) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).
- Aspartame (E951), una fuente de fenilalanina. Esta sustancia puede ser perjudicial para las personas con fenilketonuria (una enfermedad metabólica).

Posibilidad de empeoramiento electroclínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Se recomienda precaución en el tratamiento con inhibidores potentes de CYP2C9 (p. ej., fluconazol) y CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina), los cuales pueden conducir a un incremento de la exposición sistémica a lacosamida. Tales interacciones no se han establecido in vivo pero son posibles en base a los datos in vitro.

Los inductores enzimáticos fuertes como la rifampicina o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir moderadamente la exposición sistémica a lacosamida. Por tanto, el inicio o el final del tratamiento con estos inductores enzimáticos debe hacerse con precaución.

Nuevas reacciones adversas Estudios clínicos

- **Panorama General**

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

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

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



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

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara la lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

Listado de Reacciones Adversas

La lista a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- **Trastornos psiquiátricos.**
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
- **Trastornos del sistema nervioso.**
Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Trastornos cognitivos, nistagmo, trastornos del balance, coordinación anormal, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, trastornos de la atención, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope.
- **Trastornos oftalmológicos.**
Muy frecuente: Diplopía.

Frecuente: Visión borrosa.
- **Trastornos del oído y el laberinto.**
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- **Trastornos del tracto gastrointestinal.**
Muy frecuente: Náusea.

Frecuente: Vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**
Frecuente: Prurito.
- **Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.**
Frecuente: Espasmos musculares.
- **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.**
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

- Administración de la dosis de carga

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

Experiencia post-comercialización

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

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio.
Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune.
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

En pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos, también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y rash y se pueden asociar con el compromiso de diferentes órganos y sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad multiorgánica, debe discontinuarse el uso de lacosamida.

- Trastornos psiquiátricos.
Intentos de suicidio, pensamientos suicidas, trastornos psicóticos, alucinación, agresión, agitación, estado eufórico.
- Trastornos del sistema nervioso.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Trastornos cardíacos.

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

- **Trastornos hepatobiliares.**

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

- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**

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

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos (n = 408) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales (nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %), somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

Un total del 67.8 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 58.1 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron, como mínimo, 1 reacción adversa.

El comportamiento y las funciones cognitivas y emocionales se determinaron mediante los cuestionarios Achenbach CBCL y BRIEF que se aplicaron en el momento inicial y a lo largo de todos los estudios y fueron principalmente estables durante el transcurso de los ensayos clínicos.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción.

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

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



Datos in vivo

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

Medicamentos antiepilépticos

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

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

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

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

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

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

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

Unión a proteínas

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

Adicionalmente, la Sala no recomienda la información para prescribir por cuanto se considera que en cuanto a la información para prescribir el interesado debe:

-Retirar la frase: “Los resultados de los estudios de eficacia realizados en adultos pueden extrapolarse a niños menores a 4 años de edad, asumiendo que la dosis está establecida y se ha demostrado la seguridad”

-Incluir la siguiente información:

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general
Todos los medicamentos antiepilépticos han mostrado en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas, una prevalencia de malformaciones de dos a tres veces mayor que la tasa en la población general, que es aproximadamente de un 3 %. En la población tratada se ha observado un aumento de malformaciones con politerapia, sin embargo, no ha sido aclarado en qué grado es responsable el tratamiento y/o la enfermedad.

Además, el tratamiento antiepiléptico efectivo no se debe interrumpir, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el feto.

En cuanto al inserto, sección “uso con otros medicamentos”, debe incluir:

Informe también a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que también pueden aumentar o disminuir el efecto de Vimpat en su organismo:

Los medicamentos para las infecciones por hongos llamados fluconazol, itraconazol o ketoconazol; un medicamento para el VIH llamado ritonavir;

Los medicamentos para las infecciones bacterianas llamados claritromicina o rifampicina;

Una planta medicinal que se utiliza para tratar la ansiedad y la depresión leves llamada hierba de San Juan.

Si alguno de los anteriores es aplicable en su caso (o no está seguro) hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Vimpat.

Considerando lo anterior, la Sala no recomienda aprobar la información para prescribir e inserto, por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 PERJETA

Expediente : 20060320
Radicado : 20191132751 / 20201006338
Fecha : 15/01/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada vial de 20mL contiene 420mg de Pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo (categoría D).

Advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones generales

Disfunción ventricular izquierda

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido Perjeta. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (DVI [insuficiencia cardíaca congestiva]) fue mayor en los pacientes tratados con Perjeta en combinación con herceptin y quimioterapia en comparación con herceptin más quimioterapia. Los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la FEVI. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia que contenía una antraciclina (v. 2.6 reacciones adversas).

No se ha estudiado el uso de Perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento $<50\%$; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a $<50\%$ durante el tratamiento adyuvante anterior con herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas de $>360\text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el mismo para comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (v. La tabla 2). Si la FEVI disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado o incluso ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de Perjeta y herceptin, salvo que se considere que los beneficios para el paciente son superiores a los riesgos. Tabla 2 recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo

Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado a reacciones relacionadas con la infusión (v. 2.6 reacciones adversas).

Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la primera infusión y hasta 60 minutos después y durante las infusiones posteriores de Perjeta y hasta 30 minutos después. Si se produjera una reacción importante relacionada con la infusión, se reducirá la velocidad de esta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas.

Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla (v. 2.2 posología y forma de administración).

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se han registrado casos de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia, en ensayos clínicos con el tratamiento con Perjeta (v. 2.6 reacciones adversas). Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes (v. 2.3 contraindicaciones).

Neutropenia febril

Las pacientes tratadas con Perjeta, trastuzumab y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril comparado con las pacientes tratadas con placebo, trastuzumab y docetaxel, especialmente durante los 3 primeros ciclos de tratamiento. En el ensayo cleopatra en cáncer de mama metastásico, el recuento más bajo de neutrófilos fue similar



en las pacientes tratadas con Perjeta y las pacientes tratadas con placebo. La incidencia mayor de neutropenia febril en las pacientes tratadas con Perjeta se asoció a la incidencia mayor de mucositis y diarrea en estas pacientes. Se debe considerar el tratamiento sintomático para la mucositis y la diarrea. No se notificaron acontecimientos de neutropenia febril después de la suspensión del docetaxel.

Diarrea

Pertuzumab puede producir diarrea grave. En caso de aparición de diarrea grave, se debe iniciar un tratamiento antidiarreico y se debe considerar la interrupción del tratamiento con pertuzumab si no se obtiene mejoría. Cuando la diarrea esté bajo control se puede restablecer el tratamiento con pertuzumab.

Embarazo y lactancia

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Anticoncepción: las mujeres con posibilidad de procrear, incluidas las que sean pareja de pacientes varones, deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante la administración de Perjeta y en los 6 meses siguientes a la administración de la última dosis de Perjeta.

Embarazo

Perjeta no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto.

No se han realizado estudios de Perjeta en embarazadas. La administración de Perjeta a macacos cangrejeros durante la organogénesis dio lugar a oligohidramnios, retraso del desarrollo renal y muerte embrifetal (v. 3.3.4 teratogenicidad). Así pues, teniendo en cuenta estos estudios en animales y el mecanismo de acción, se considera que Perjeta puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Parto: no se ha estudiado la seguridad del uso de Perjeta durante el parto.

Lactancia

Dado que la IgG humana se secreta en la leche materna, y puesto que se desconoce el potencial de absorción y daño para el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia materna o el tratamiento con Perjeta, teniendo en cuenta la importancia para la madre y la semivida de eliminación del pertuzumab (v. 3.2.4 eliminación).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta las reacciones adversas notificadas, no se espera que Perjeta tenga influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe recomendar a las pacientes que presenten reacciones a la perfusión que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014670 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.4.2.4, con el fin de continuar con la aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

- Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Posología. La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos; posteriormente debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas. Se recomienda un periodo de observación de 30-

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



60 minutos después de completar cada infusión de Perjeta. El periodo de observación debe finalizarse antes de administrar ninguna otra dosis de Herceptin o de quimioterapia.

Perjeta y Herceptin deben administrarse secuencialmente y pueden administrarse en cualquier orden. Cuando se administre con Perjeta, para el tratamiento con Herceptin se recomienda un esquema de administración cada 3 semanas o bien con

- una infusión I.V. con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. o bien con
- una dosis fija de Herceptin en inyección subcutánea (S.C.) (600 mg) como dosis inicial y luego cada 3 semanas, con independencia del peso corporal En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Perjeta y Herceptin deben administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Perjeta, es de 75 mg/m².

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Perjeta y Herceptin deben administrarse tras haber completado la totalidad del esquema de tratamiento con la antraciclina.

Perjeta debe administrarse en combinación con Herceptin y docetaxel hasta la progresión tumoral o hasta que aparezcan reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento. El tratamiento con Perjeta y Herceptin puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

- Pertuzumab está indicado en combinación con Trastuzumab y Docetaxel en:
 - El tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano con alto riesgo de recaída.

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos; posteriormente debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas. Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de completar cada infusión de Perjeta. El periodo de observación debe finalizarse antes de administrar ninguna otra dosis de Herceptin o de quimioterapia.

Perjeta y Herceptin deben administrarse secuencialmente y pueden administrarse en cualquier orden. Cuando se administre con Perjeta, para el tratamiento con Herceptin se recomienda un esquema de administración cada 3 semanas o bien con

- una infusión I.V. con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. o bien con
- una dosis fija de Herceptin en inyección subcutánea (S.C.) (600 mg) como dosis inicial y luego cada 3 semanas, con independencia del peso corporal.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Perjeta y Herceptin deben administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Perjeta, es de 75 mg/m².

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Perjeta y Herceptin deben administrarse tras haber completado la totalidad del esquema de tratamiento con la antraciclina.

En el contexto del tratamiento neoadyuvante (antes del tratamiento quirúrgico), se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta durante 3-6 ciclos dependiendo del esquema elegido en combinación con Herceptin y quimioterapia.



- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2- positivo con alto riesgo de recaída

Posología. La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos; posteriormente debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas. Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de completar cada infusión de Perjeta. El periodo de observación debe finalizarse antes de administrar ninguna otra dosis de Herceptin o de quimioterapia.

Perjeta y Herceptin deben administrarse secuencialmente y pueden administrarse en cualquier orden. Cuando se administre con Perjeta, para el tratamiento con Herceptin se recomienda un esquema de administración cada 3 semanas o bien con

- una infusión I.V. con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. o bien con
- una dosis fija de Herceptin en inyección subcutánea (S.C.) (600 mg) como dosis inicial y luego cada 3 semanas, con independencia del peso corporal.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Perjeta y Herceptin deben administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Perjeta, es de 75 mg/m².

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Perjeta y Herceptin deben administrarse tras haber completado la totalidad del esquema de tratamiento con la antraciclina.

En el contexto del tratamiento adyuvante (después del tratamiento quirúrgico), Perjeta debe administrarse en combinación con Herceptin durante 1 año en total (un máximo de 18 ciclos o hasta la recidiva tumoral, o la aparición de reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento, lo que antes ocurra), como parte de un esquema completo de tratamiento del cáncer de mama incipiente, que incluya quimioterapia convencional con una antraciclina, un taxano o ambos. La administración de Perjeta y de Herceptin debe comenzar el día 1 del primer ciclo que contenga un taxano y se debe mantener incluso si se suspende la quimioterapia.

Los pacientes que comiencen a recibir Perjeta y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, deben proseguir el tratamiento adyuvante con Perjeta y Herceptin hasta completar 1 año de tratamiento (máximo de 18 ciclos).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4, 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:

Nueva dosificación:

- En combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica:

Posología. La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos; posteriormente debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas. Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de completar cada infusión de Perjeta. El



periodo de observación debe finalizarse antes de administrar ninguna otra dosis de Herceptin o de quimioterapia.

Perjeta y Herceptin deben administrarse secuencialmente y pueden administrarse en cualquier orden. Cuando se administre con Perjeta, para el tratamiento con Herceptin se recomienda un esquema de administración cada 3 semanas o bien con

- una infusión I.V. con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. o bien con
- una dosis fija de Herceptin en inyección subcutánea (S.C.) (600 mg) como dosis inicial y luego cada 3 semanas, con independencia del peso corporal En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Perjeta y Herceptin deben administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Perjeta, es de 75 mg/m².

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Perjeta y Herceptin deben administrarse tras haber completado la totalidad del esquema de tratamiento con la antraciclina.

Perjeta debe administrarse en combinación con Herceptin y docetaxel hasta la progresión tumoral o hasta que aparezcan reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento. El tratamiento con Perjeta y Herceptin puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

- Pertuzumab en combinación con Trastuzumab y Docetaxel en:
 - El tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano con alto riesgo de recaída:

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos; posteriormente debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas. Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de completar cada infusión de Perjeta. El periodo de observación debe finalizarse antes de administrar ninguna otra dosis de Herceptin o de quimioterapia.

Perjeta y Herceptin deben administrarse secuencialmente y pueden administrarse en cualquier orden. Cuando se administre con Perjeta, para el tratamiento con Herceptin se recomienda un esquema de administración cada 3 semanas o bien con

- una infusión I.V. con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. o bien con
- una dosis fija de Herceptin en inyección subcutánea (S.C.) (600 mg) como dosis inicial y luego cada 3 semanas, con independencia del peso corporal.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Perjeta y Herceptin deben administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Perjeta, es de 75 mg/m².

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Perjeta y Herceptin deben administrarse tras haber completado la totalidad del esquema de tratamiento con la antraciclina.



En el contexto del tratamiento neoadyuvante (antes del tratamiento quirúrgico), se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta durante 3-6 ciclos dependiendo del esquema elegido en combinación con Herceptin y quimioterapia.

- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2- positivo con alto riesgo de recaída:

Posología. La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos; posteriormente debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas. Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de completar cada infusión de Perjeta. El periodo de observación debe finalizarse antes de administrar ninguna otra dosis de Herceptin o de quimioterapia.

Perjeta y Herceptin deben administrarse secuencialmente y pueden administrarse en cualquier orden. Cuando se administre con Perjeta, para el tratamiento con Herceptin se recomienda un esquema de administración cada 3 semanas o bien con

- una infusión I.V. con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. o bien con
- una dosis fija de Herceptin en inyección subcutánea (S.C.) (600 mg) como dosis inicial y luego cada 3 semanas, con independencia del peso corporal.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Perjeta y Herceptin deben administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Perjeta, es de 75 mg/m².

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Perjeta y Herceptin deben administrarse tras haber completado la totalidad del esquema de tratamiento con la antraciclina.

En el contexto del tratamiento adyuvante (después del tratamiento quirúrgico), Perjeta debe administrarse en combinación con Herceptin durante 1 año en total (un máximo de 18 ciclos o hasta la recidiva tumoral, o la aparición de reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento, lo que antes ocurra), como parte de un esquema completo de tratamiento del cáncer de mama incipiente, que incluya quimioterapia convencional con una antraciclina, un taxano o ambos. La administración de Perjeta y de Herceptin debe comenzar el día 1 del primer ciclo que contenga un taxano y se debe mantener incluso si se suspende la quimioterapia.

Los pacientes que comiencen a recibir Perjeta y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, deben proseguir el tratamiento adyuvante con Perjeta y Herceptin hasta completar 1 año de tratamiento (máximo de 18 ciclos).

3.4.2.2 TRULICITY® 1,5 mg / 0,5mL TRULICITY® 0,75mg / 0.5mL

Expediente : 20079057 / 20091274
Radicado : 20191152555 / 20201100773
20191152572 / 20201075005
Fecha : 20/04/2020
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Composición:
Cada 0,5mL contiene 1,5mg de Dulaglutida

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada 0,5mL contiene 0,75mg de Dulaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, para mejorar el control de la glicemia así:

Monoterapia:

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado, en pacientes para los cuales el uso de metformina es considerado inapropiado debido a intolerancia o a contraindicaciones.

En combinación:

En combinación con otros medicamentos que disminuyen la glicemia, incluyendo insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Contraindicaciones: (Del Registro)

En pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

En pacientes con hipersensibilidad conocida a dulaglutida o a alguno de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de tumores de células C de la tiroides:

Dulaglutida causó un aumento de la incidencia de tumores de las células C tiroideas (adenomas / carcinomas), dependientes de la dosis y la duración del tratamiento, en ambos sexos de ratas, a = 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) con base al área bajo la curva concentración-tiempo (AUC). Hubo incrementos numéricos en carcinomas de las células C en ratas, a 58 veces la dosis máxima humana recomendada, basada en el AUC y se consideraron relacionadas con el tratamiento a pesar de la ausencia de significación estadística. Dulaglutida no produjo tumores de células C tiroideas en un modelo de ratón transgénico RASH2 de carcinogenicidad. Otros péptidos agonistas de los receptores similares al glucagón (GLP 1) han inducido adenomas y carcinomas de células C en ratas y ratones machos y hembras a exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si Trulicity causará tumores de células C de la tiroides, incluyendo cáncer medular tiroideo, en los seres humanos, debido a que no se pudo determinar por estudios clínicos o no clínicos la relevancia humana de tumores de células C tiroideos de roedores inducidos por dulaglutida. Un caso de cáncer medular tiroideo se informó en un paciente tratado con Trulicity.

Este paciente tenía niveles pretratamiento de calcitonina de aproximadamente 8 veces el límite superior de lo normal, lo que sugiere enfermedad preexistente. Este paciente posteriormente dio positivo para una conocida mutación proto-oncogén RET (reorganizado durante la transfección). La calcitonina sérica es un marcador biológico del cáncer medular tiroideo. Los pacientes con cáncer medular tiroideo generalmente tienen valores de calcitonina > 50 ng/l. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o en una imagen del cuello deben ser referidos a un endocrinólogo para una evaluación adicional.

El monitoreo rutinario de la calcitonina sérica o el uso de la ecografía de la tiroides es de valor incierto para la detección temprana del cáncer medular tiroideo en pacientes tratados

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con trulicity. Tal monitoreo puede aumentar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica de MTC y a una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Si la calcitonina sérica se midió y se encontró aumentada, el paciente debe ser derivado a un endocrinólogo para una evaluación adicional.

Pancreatitis:

Trulicity no ha sido evaluada en pacientes con una historia previa de pancreatitis y debe usarse con precaución en estos pacientes. En estudios clínicos fase 2 y fase 3 con dulaglutida, hubo 5 casos de pancreatitis en los 4.006 pacientes tratados con dulaglutida y 4 casos en los 2.120 pacientes tratados con el comparador. Dos de los 5 casos con dulaglutida fueron reportados como pancreatitis aguda, y 2 casos de los 5 casos con dulaglutida fueron reportados como pancreatitis crónica. Uno de los 5 casos con dulaglutida fue clasificado como tipo desconocido de pancreatitis. Algunos pacientes tratados con dulaglutida, tenían factores de riesgo de pancreatitis, incluyendo colelitiasis. No existen datos concluyentes que establecen un riesgo de pancreatitis con el tratamiento Trulicity. Después de la iniciación de Trulicity, se debe observar a los pacientes cuidadosamente para detectar signos y síntomas de pancreatitis, incluyendo dolor abdominal intenso persistente. Si se sospecha de pancreatitis, Trulicity y otros medicamentos sospechosos deben interrumpirse inmediatamente, se deben realizar pruebas de confirmación, y se debe iniciar el manejo apropiado. Trulicity no debe reiniciarse si se confirma pancreatitis. Elevaciones de las enzimas pancreáticas por sí solas, en ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, no son predictivos de pancreatitis aguda.

Uso con medicamentos conocidos por causar hipoglucemia:

Los pacientes que reciben Trulicity en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea) o insulina, pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser disminuido con una reducción en la dosis del secretagogo o de la insulina.

Enfermedad gastrointestinal grave:

El uso de agonistas de los receptores del GLP 1 puede estar asociado con reacciones adversas gastrointestinales. Trulicity no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia severa, y por lo tanto no se recomienda en estos pacientes.

Resultados macrovasculares:

No se han realizado estudios clínicos que establezcan pruebas concluyentes de la reducción del riesgo macrovascular con Trulicity o cualquier otro medicamento antidiabético.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006058 y 2020002891 respectivamente, emitidos mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.2.8, 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 precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDS26MAR19 Proposed TC v 2.0 (02Abr20)
- Manuales de usuario versión CDL30MAR2019 Proposed TC v 1.0 (13Jul19)

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

Trulicity® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y modo de administración

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana.

Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial.

Cuando Trulicity® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando Trulicity® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de Trulicity® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con Trulicity® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 mL/min/1,73 m²].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello Trulicity® no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.



Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias Y Precauciones Especiales De Uso

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulínodpendientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si Trulicity® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con Trulicity®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

Trulicity® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de Trulicity® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con Trulicity®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo.

Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Deshidratación

En pacientes tratados con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es limitada.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos de registro inicial de fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y seguidos durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes: $\geq 1/10$; 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: $< 1/10.000$ y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase II y fase III.

Tabla 10: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina, glimepirida, metformina † o metformina más glimepirida)	Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)	Deshidratación		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos †, dolor abdominal †	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda	Obstrucción intestinal no mecánica
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis, colecistitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angioedema*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección		
Exploraciones complementarias		Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)			

Procedentes de notificaciones poscomercialización.

* Hipoglucemia sintomática documentada con niveles de glucosa en sangre ≤ a 3,9 mmol/L

† Solo con dulaglutida 1,5 mg. Con dulaglutida 0,75 mg, las reacciones adversas que se presentan son las que cumplen con la frecuencia del siguiente grupo de menor incidencia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de



casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21%. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardíaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales.

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.



Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso pos comercialización de dulaglutida.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4-6 semanas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.8, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación/ grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Manuales de usuario versión CDL30MAR2019 Proposed TC v 1.0 (13Jul19)**



Nuevas indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

Trulicity® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Nueva dosificación:

Posología y modo de administración

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana.

Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial.

Cuando Trulicity® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando Trulicity® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de Trulicity® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con Trulicity® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 mL/min/1,73 m²].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello Trulicity® no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulín dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si Trulicity® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con Trulicity®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

Trulicity® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de Trulicity® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con Trulicity®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo.

Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

Deshidratación

En pacientes tratados con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente

relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es limitada.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos de registro inicial de fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y seguidos durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes: $\geq 1/10$; 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: $< 1/10.000$ y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada

grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase II y fase III.

Tabla 10: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica [#]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina, glimepirida, metformina o metformina más glimepirida)	Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)	Deshidratación		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal [†]	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda	Obstrucción intestinal no mecánica
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis, colecistitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angioedema [#]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección		
Exploraciones complementarias		Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)			

[#] Procedentes de notificaciones poscomercialización.
^{*} Hipoglucemia sintomática documentada con niveles de glucosa en sangre ≤ a 3,9 mmol/L
[†] Solo con dulaglutida 1,5 mg. Con dulaglutida 0,75 mg, las reacciones adversas que se presentan son las que cumplen con la frecuencia del siguiente grupo de menor incidencia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.



Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21%. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardíaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de ≥ 15 lpm desde valores basales.



Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso pos comercialización de dulaglutida.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4-6 semanas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

Por último, la Sala recomienda negar el inserto por cuanto no se ajusta al presente concepto en cuanto a la indicación.



3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. TECENTRIQ

Expediente : 20145962
Radicado : 20201040695
Fecha : 27/02/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab. 2. Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto de enero de 2020 – CDS 19.0 allegado mediante Radicado No. 20201040695
- Información para prescribir de enero de 2020 – CDS 19.0 allegado mediante Radicado No. 20201040695

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

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

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

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

La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Tecentriq en monoterapia [38] o en tratamiento combinado es de:

- 840 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 2 semanas o
- 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas o
- 1680 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 4 semanas.

Tecentriq en monoterapia

CPNM tratado en 1L

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada.

Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administren el mismo día.

CPNM no epidermoide tratado en 1L

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra según sus esquemas posológicos mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra Tecentriq según sus esquemas posológicos mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

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

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas.

Tabla 1 Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirrubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirrubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente ¹ Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente ¹
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente ² Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥3 (>2,0 LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina >1,5-3,0 veces superior a la inicial o >1,5-3,0 veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-6,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >6,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Exantema	Grado 3	Suspender transitoriamente
	Grado 4	Interrumpir definitivamente

¹ Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

² El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤1, se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

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

Uso en geriatría

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



Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

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

Neumonitis inmunomediada

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

Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

Colitis inmunomediada

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

Endocrinopatías inmunomediadas

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

Meningoencefalitis inmunomediada

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



Neuropatías inmunomediadas

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

Pancreatitis inmunomediada

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

Miocarditis inmunomediada

Se han observado casos de miocarditis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis.

Miositis inmunomediada

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miositis.

Nefritis inmunomediada

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en ensayos clínicos con Tecentriq.

Poblaciones especiales

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

Toxicidad embrionofetal

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

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

Abuso y dependencia del fármaco

No hay datos al respecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos

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

La caracterización de la seguridad de Tecentriq en monoterapia se basa en los datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores, con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de $> 13\,000$ pacientes de todos los ensayos clínicos. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^a	116 (3,7 %)	27 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos cardíacos				
Miocarditis ^a	-	-	-	Rara
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^b	164 (5,2 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo ^c	30 (0,9 %)	1 ($< 0,1$ %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal ^d	11 (0,3 %)	2 ($< 0,1$ %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Hipofisitis ^e	2 ($< 0,1$ %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Diabetes mellitus ^e	10 (0,3 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^o	626 (19,7 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	82 (2,6 %)	16 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis ^f	34 (1,1 %)	18 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	747 (23,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	477 (15,0 %)	26 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	268 (8,4 %)	34 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis ^g	18 (0,6 %)	13 (0,4 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Dolor orofaríngeo ^h	131 (4,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Escalofríos	207 (6,5 %)	2 ($< 0,1$ %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	1142 (35,9 %)	109 (3,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	461 (14,5 %)	63 (2,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	186 (5,9 %)	1 ($< 0,1$ %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	638 (20,1 %)	17 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Reacción relacionada con la infusión ^b	34 (1,1 %)	5 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos hepato biliares				
Concentración de ALT elevada	167 (5,3 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	180 (5,7 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis ^d	62 (2,0 %)	25 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario				
Hipersensibilidad	36 (1,1 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Infecciones e infestaciones				
Infección urinaria ^p	368 (11,6 %)	86 (2,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	810 (25,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia ^v	142 (4,5 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia ^w	171 (5,4 %)	98 (3,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiper glucemia	103 (3,2 %)	32 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	441 (13,9 %)	23 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor de espalda	487 (15,3 %)	52 (1,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético ^r	489 (15,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Miositis ^{t, u}	13 (0,4%)	5 (0,2%)	0	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Síndrome de Guillain-Barré ^l	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Meningoencefalitis ^k	14 (0,4 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Síndrome miasténico ^z	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Trastornos renales y urinarios				
Nefritis ^s	3 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	660 (20,8 %)	9 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disnea	651 (20,5 %)	117 (3,7 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Hipoxia ^x	75 (2,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	101 (3,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis ^l	87 (2,7 %)	27 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Nasofaringitis	141 (4,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema ^m	619 (19,5 %)	34 (1,1 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Prurito	400 (12,6 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	102 (3,2 %)	20 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente

^a Notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos combinados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.

^b Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides reducida,

- tiroiditis, hipotiroidismo autoinmunitario, síndrome del enfermo eutiroideo, mixedema, resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.
- ^c Incluye notificaciones de hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, oftalmopatía endocrina, exoftalmos.
- ^d Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria.
- ^e Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética y cetoacidosis.
- ^f Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmunitaria, colitis isquémica, colitis microscópica y colitis ulcerosa.
- ^g Incluye notificaciones de pancreatitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda, lipasa elevada y amilasa elevada.
- ^h Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión y de síndrome de liberación de citocinas.
- ⁱ Incluye notificaciones de ascitis, hepatitis autoinmunitaria, lesión hepatocelular, hepatitis, hepatitis aguda, hepatotoxicidad, trastorno hepático, lesión hepática inducida por medicamentos, insuficiencia hepática, esteatosis hepática, lesión hepática, hemorragia por varices esofágicas y varices esofágicas.
- ^j Incluye notificaciones de síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.
- ^k Incluye notificaciones de encefalitis, meningitis y fotofobia.
- ^l Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.
- ^m Incluye notificaciones de exantema, exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, dermatitis, exantema eritematoso, úlcera cutánea, exantema papuloso, foliculitis, exantema maculoso, exfoliación cutánea, eritema multiforme, exantema pustuloso, dermatitis ampollosa, forúnculo, acné, erupción medicamentosa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, exantema generalizado, eritema palpebral, toxicidad cutánea, necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea tóxica, dermatitis exfoliativa generalizada, exantema exfoliativo, exantema palpebral, erupción fija, eritema generalizado, exantema papuloescamoso, exantema vesicular.
- ⁿ Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.
- ^o Incluye notificaciones de diarrea, deposiciones frecuentes e hipermotilidad intestinal.
- ^p Incluye notificaciones de infección urinaria, cistitis, pielonefritis, infección urinaria por *Escherichia*, pielonefritis aguda, infección urinaria bacteriana, infección renal, infección urinaria fúngica, infección urinaria por *Pseudomonas*.
- ^q Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, irritación de garganta, molestia orofaríngea.
- ^r Incluye notificaciones de dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo.
- ^s Incluye notificaciones de nefritis y de nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch.
- ^t Incluye notificaciones de miositis, rabdomiólisis, polimialgia reumática, dermatomiositis, absceso muscular, mioglobina presente en orina.
- ^u Se han notificado casos mortales en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados.
- ^v Incluye notificaciones de hipopotasemia y potasio en sangre disminuido.
- ^w Incluye notificaciones de hiponatremia y sodio en sangre disminuido.
- ^x Incluye notificaciones de hipoxia, saturación de oxígeno reducida, PO₂ disminuida.
- ^y Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.
- ^z Incluye notificación de miastenia grave.

Tecentriq en tratamiento combinado

En la tabla 3 se resumen RA adicionales identificadas en ensayos clínicos (no notificadas en ensayos del uso en monoterapia) como asociadas al uso de Tecentriq en el tratamiento

de combinación en múltiples indicaciones. También se presentan las RA con una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia (consúltese la tabla 2)

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que recibieron tratamiento de combinación con Tecentriq en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 4371)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia*	1608 (36,8 %)	631 (14,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Linfopenia*,k	145 (3,3 %)	63 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neutropenia*,a	1565 (35,8 %)	1070 (24,5 %)	6 (0,1 %)	Muy frecuente
Trombocitopenia*,†,b	1211 (27,7 %)	479 (11,0 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Leucopenia*,i	571 (13,1 %)	245 (5,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo*,‡,c	586 (13,4 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipertiroidismo†	193 (4,4 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Insuficiencia suprarrenal*,‡,d	40 (0,9 %)	8 (0,2 %)	1 (<0,1 %)	Poco frecuente
Hipofisitis†,e	13 (0,3 %)	5 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Estreñimiento*	1123 (25,7 %)	24 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Estomatitis*	351 (8,0 %)	23 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico* [69]	451 (10,3 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones				
Infección pulmonar*,*,h	564 (12,9 %)	226 (5,2 %)	26 (0,6 %)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias				
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	200 (4,6 %)	26 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Creatinina en sangre aumentada†	255 (5,8 %)	22 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipomagnesemia*,*,j	403 (9,2 %)	22 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo*	408 (9,3 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disgeusia*	269 (6,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Cefalea*	612 (14,0 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Neuropatía periférica*,f	1007 (23,0 %)	107 (2,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Síncope*	68 (1,6 %)	36 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 4371)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos renales y urinarios				
Nefritis ^{‡,m}	23 (0,5 %)	15 (0,3%)	0 (0 %)	Poco frecuente
Proteinuria ^{*,g}	359 (8,2 %)	61 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disfonía [*]	236 (5,4 %)	4 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia ^o	1152 (26,4 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^{*,n} [59]	611 (14,0 %)	258 (5,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

* RA con una diferencia de frecuencia ≥ 5 % (todos los grados) o ≥ 2 % (grados 3-4) en comparación con el grupo de referencia.

‡ La tasa observada en el tratamiento de combinación representa una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia con Tecentriq.

a. Incluye notificaciones de neutropenia, cifra de neutrófilos reducida, neutropenia febril, sepsis neutropénica y granulocitopenia.

b. Incluye notificaciones de trombocitopenia y de recuento de plaquetas disminuido.

c. Incluye notificaciones de hipotiroidismo, tirotropina en sangre elevada, tirotropina en sangre disminuida, tiroiditis autoinmune, bocio, tiroiditis, tiroxina libre disminuida, triyodotironina libre disminuida, trastorno tiroideo, tiroxina libre elevada, tiroxina elevada, triyodotironina disminuida, triyodotironina libre elevada, tirotropina en sangre anormal, síndrome del enfermo eutiroideo, coma por mixedema, prueba de función tiroidea anormal, tiroxina disminuida, triyodotironina anormal, tiroiditis silente y tiroiditis crónica.

d. Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, cortisol disminuido, insuficiencia adrenocortical aguda, insuficiencia adrenocortical secundaria, prueba de estimulación con ACTH anormal, enfermedad de Addison, adrenalitis y deficiencia de la hormona adrenocorticotrófica.

e. Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.

f. Incluye notificaciones de neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía, herpes zóster, neuropatía motora periférica, neuropatía autoinmune, amiotrofia neurálgica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía axonal, plexopatía lumbosacra, artropatía neuropática, neuropatía tóxica e infección de nervio periférico.

g. Incluye notificaciones de proteinuria, presencia de proteínas en orina, hemoglobinuria, síndrome nefrótico, anormalidad de la orina y albuminuria.

h. Incluye notificaciones de neumonía, bronquitis, infección pulmonar, infección de las vías respiratorias inferiores, traqueobronquitis, exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, derrame pleural infeccioso, neumonía paraneoplásica, neumonía atípica, absceso pulmonar, infección pleural y piodonía.

i. Incluye notificaciones de cifra de leucocitos disminuida y leucopenia.

j. Incluye notificaciones de hipomagnesemia y magnesio en sangre disminuido.

k. Incluye notificaciones de linfopenia y cifra de linfocitos disminuida.

l. Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.

m. Incluye notificaciones de nefritis, nefritis tubulointersticial, nefritis autoinmunitaria, nefritis alérgica, glomerulonefritis, síndrome nefrótico y glomerulonefritis mesangioproliferativa.

n. Incluye notificaciones de hipertensión, tensión arterial aumentada, crisis hipertensiva, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión diastólica, tensión arterial inadecuadamente controlada y retinopatía hipertensiva.

o. Incluye notificaciones de alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia total e hipotricosis.



Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Los datos que siguen reflejan la información relativa a las reacciones adversas relevantes con Tecentriq en monoterapia. Se presenta una información detallada sobre las reacciones adversas relevantes con Tecentriq administrado en combinación, si se han observado diferencias clínicamente relevantes en comparación con Tecentriq en monoterapia.

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis se registró en el 2,7% (87/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 87 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,4 meses (intervalo: de 0,1 a 24,8 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 a 21,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del Tecentriq en 12 (0,4 %) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6% (51/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis se registró en el 2,0 % (62/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 62 pacientes, dos eventos fueron mortales. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,5 meses (intervalo: de 0,2 a 18,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,1 meses (intervalo: de 0 a 22,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis implicó la suspensión de Tecentriq en 6 (0,2 %) pacientes. La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq [43].

Colitis inmunomediada

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

Endocrinopatías inmunomediadas

Trastornos tiroideos

El hipotiroidismo se registró en el 5,2 % (164/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,9 meses (intervalo: de 0 a 31,3 meses).

El hipertiroidismo se registró en el 0,9 % (30/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,1 meses (intervalo: de 0,7 a 15,7 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (intervalo: de 0+ a 17,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística).

Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,3 % (11/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,5 meses (intervalo: de 0,1 a 19,0 meses). La mediana de la duración fue de 16,8 meses (intervalo: de 0 a 16,8 meses). La insuficiencia suprarrenal motivó la retirada de Tecentriq



en 1 (<0,1 %) paciente. La insuficiencia suprarrenal que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,3 % (9/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Hipofisitis

Se produjo una hipofisitis en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 7,2 meses (intervalo: de 0,8 a 13,7 meses). Un paciente necesitó el uso de corticosteroides, y se retiró el tratamiento con Tecentriq.

Se produjo una hipofisitis en un 0,8 % (3/393) de los pacientes tratados con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 7,7 meses (intervalo de valores: 5,0 a 8,8 meses). Los tres pacientes necesitaron un uso de corticosteroides.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se registró en el 0,3 % (10/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 4,2 meses (intervalo: de 0,1 a 9,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,6 meses (intervalo: de 0,1 a 15,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes.

Meningoencefalitis inmunomediada

La meningoencefalitis se registró en 0,4% (14/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 0,5 meses (intervalo: de 0 a 12,5 meses). La mediana de la duración fue de 0,7 meses (intervalo: de 0,2 a 14,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). En el 0,2 % (6/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq se produjo una meningoencefalitis que requirió el uso de corticosteroides; en 4 (0,1 %) pacientes la meningoencefalitis motivó la retirada de Tecentriq.

Neuropatías inmunomediadas

Las neuropatías, incluidos el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante, se registraron en el 0,2 % (5/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 7,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,1 meses). La mediana de la duración fue de 8,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). El síndrome de Guillain-Barré implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. El síndrome de Guillain-Barré que requirió el uso de corticosteroides se registró en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Pancreatitis inmunomediada

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,3 a 16,9 meses). La mediana de la duración fue de 0,8 meses (intervalo: de 0,1 a 12,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La pancreatitis motivó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. La pancreatitis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,1 % (4/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.



Miositis inmunomediada

La miositis se registró en el 0,4 % (13/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,1 meses (intervalo: 0,7-11,0 meses). La mediana de la duración fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,7 a 22,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La miositis motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La miositis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,2% (7/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

Nefritis inmunomediada

La nefritis se registró en <0,1 % (3/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 13,1 meses (intervalo: de 9,0 a 17,5 meses). La mediana de la duración fue de 2,8 meses (intervalo: de 0,5 a 9,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La nefritis motivó la retirada de Tecentriq en 2 (<0,1 %) pacientes. En un paciente fue necesario usar corticosteroides.

Experiencia Poscomercialización

No se han identificado nuevas reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar un estudio clínico que sustente el cambio de posología propuesto, dado que la modificación solicitada se soporta en un modelo de simulación, el cual no es suficiente, teniendo en cuenta que se trata de un modelo teórico, más no real.

De otro lado, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

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

Neumonitis inmunomediada

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

Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento.

Colitis inmunomediada

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

Endocrinopatías inmunomediadas

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

Meningoencefalitis inmunomediada

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

Neuropatías inmunomediadas

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

Pancreatitis inmunomediada

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

Miocarditis inmunomediada

Se han observado casos de miocarditis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis.

Miositis inmunomediada

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miositis.

Nefritis inmunomediada

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en ensayos clínicos con Tecentriq.

Poblaciones especiales

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

Toxicidad embriofetal

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

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

Abuso y dependencia del fármaco
No hay datos al respecto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos

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

La caracterización de la seguridad de Tecentriq en monoterapia se basa en los datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores, con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de $> 13\,000$ pacientes de todos los ensayos clínicos. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^a	116 (3,7 %)	27 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos cardíacos				

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Miocarditis ^a	-	-	-	Rara
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^b	164 (5,2 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo ^c	30 (0,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal ^d	11 (0,3 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Hipofisitis ^e	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Diabetes mellitus ^e	10 (0,3 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^o	626 (19,7 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	82 (2,6 %)	16 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis ^f	34 (1,1 %)	18 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	747 (23,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	477 (15,0 %)	26 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	268 (8,4 %)	34 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis ^g	18 (0,6 %)	13 (0,4 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Dolor orofaríngeo ^g	131 (4,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Escalofríos	207 (6,5 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	1142 (35,9 %)	109 (3,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	461 (14,5 %)	63 (2,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	186 (5,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	638 (20,1 %)	17 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Reacción relacionada con la infusión ^h	34 (1,1 %)	5 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos hepatobiliares				
Concentración de ALT elevada	167 (5,3 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	180 (5,7 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis ⁱ	62 (2,0 %)	25 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario				
Hipersensibilidad	36 (1,1 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Infecciones e infestaciones				
Infección urinaria ^p	368 (11,6 %)	86 (2,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	810 (25,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia ^v	142 (4,5 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia ^w	171 (5,4 %)	98 (3,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiperglucemia	103 (3,2 %)	32 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	441 (13,9 %)	23 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor de espalda	487 (15,3 %)	52 (1,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético ^r	489 (15,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Miositis ^{t, u}	13 (0,4%)	5 (0,2%)	0	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Síndrome de Guillain-Barré ^j	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Meningoencefalitis ^k	14 (0,4 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Síndrome miasténico ^z	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Trastornos renales y urinarios				
Nefritis ^s	3 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	660 (20,8 %)	9 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disnea	651 (20,5 %)	117 (3,7 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Hipoxia ^x	75 (2,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	101 (3,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis ^l	87 (2,7 %)	27 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Nasofaringitis	141 (4,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Exantema ^m	619 (19,5 %)	34 (1,1 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Prurito	400 (12,6 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos vasculares				
Hipotensión	102 (3,2 %)	20 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente

^a Notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos combinados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.

^b Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides reducida, tiroiditis, hipotiroidismo autoinmunitario, síndrome del enfermo eutiroideo, mixedema, resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

^c Incluye notificaciones de hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, oftalmopatía endocrina, exoftalmos.

^d Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria.

^e Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética y cetoacidosis.

^f Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmunitaria, colitis isquémica, colitis microscópica y colitis ulcerosa.

^g Incluye notificaciones de pancreatitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda, lipasa elevada y amilasa elevada.

^h Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión y de síndrome de liberación de citocinas.

ⁱ Incluye notificaciones de ascitis, hepatitis autoinmunitaria, lesión hepatocelular, hepatitis, hepatitis aguda, hepatotoxicidad, trastorno hepático, lesión hepática inducida por medicamentos, insuficiencia hepática, esteatosis hepática, lesión hepática, hemorragia por varices esofágicas y varices esofágicas.

^j Incluye notificaciones de síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.

^k Incluye notificaciones de encefalitis, meningitis y fotofobia.

^l Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

^m Incluye notificaciones de exantema, exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, dermatitis, exantema eritematoso, úlcera cutánea, exantema papuloso, foliculitis, exantema maculoso, exfoliación cutánea, eritema multiforme, exantema pustuloso, dermatitis ampollosa, forúnculo, acné, erupción medicamentosa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica,

exantema generalizado, eritema palpebral, toxicidad cutánea, necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea tóxica, dermatitis exfoliativa generalizada, exantema exfoliativo, exantema palpebral, erupción fija, eritema generalizado, exantema papuloescamoso, exantema vesicular.

ⁿ Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

^o Incluye notificaciones de diarrea, deposiciones frecuentes e hipermotilidad intestinal.

^p Incluye notificaciones de infección urinaria, cistitis, pielonefritis, infección urinaria por *Escherichia*, pielonefritis aguda, infección urinaria bacteriana, infección renal, infección urinaria fúngica, infección urinaria por *Pseudomonas*.

^q Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, irritación de garganta, molestia orofaríngea.

^r Incluye notificaciones de dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo.

^s Incluye notificaciones de nefritis y de nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch.

^t Incluye notificaciones de miositis, rabdomiólisis, polimialgia reumática, dermatomiositis, absceso muscular, mioglobina presente en orina.

^u Se han notificado casos mortales en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados.

^v Incluye notificaciones de hipopotasemia y potasio en sangre disminuido.

^w Incluye notificaciones de hiponatremia y sodio en sangre disminuido.

^x Incluye notificaciones de hipoxia, saturación de oxígeno reducida, PO₂ disminuida.

^y Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.

^z Incluye notificación de miastenia grave.

Tecentriq en tratamiento combinado

En la tabla 3 se resumen RA adicionales identificadas en ensayos clínicos (no notificadas en ensayos del uso en monoterapia) como asociadas al uso de Tecentriq en el tratamiento de combinación en múltiples indicaciones. También se presentan las RA con una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia (consúltese la tabla 2)

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que recibieron tratamiento de combinación con Tecentriq en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 4371)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia*	1608 (36,8 %)	631 (14,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Linfopenia*, ^k	145 (3,3 %)	63 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neutropenia*, ^a	1565 (35,8 %)	1070 (24,5 %)	6 (0,1 %)	Muy frecuente
Trombocitopenia*, ^{t, b}	1211 (27,7 %)	479 (11,0 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Leucopenia*, ⁱ	571 (13,1 %)	245 (5,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo*, ^{z, c}	586 (13,4 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipertiroidismo ^z	193 (4,4 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Insuficiencia suprarrenal*, ^{z, d}	40 (0,9 %)	8 (0,2 %)	1 (<0,1 %)	Poco frecuente
Hipofisitis ^{t, e}	13 (0,3 %)	5 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Estreñimiento*	1123 (25,7 %)	24 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Estomatitis*	351 (8,0 %)	23 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 4371)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico* [69]	451 (10,3 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones				
Infección pulmonar ^{*,*,h}	564 (12,9 %)	226 (5,2 %)	26 (0,6 %)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias				
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	200 (4,6 %)	26 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Creatinina en sangre aumentada ⁱ	255 (5,8 %)	22 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipomagnesemia ^{*,j}	403 (9,2 %)	22 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo [*]	408 (9,3 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disgeusia [*]	269 (6,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Cefalea [*]	612 (14,0 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Neuropatía periférica ^{*,f}	1007 (23,0 %)	107 (2,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Síncope [*]	68 (1,6 %)	36 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos renales y urinarios				
Nefritis ^{‡,m}	23 (0,5 %)	15 (0,3%)	0 (0 %)	Poco frecuente
Proteinuria ^{*,g}	359 (8,2 %)	61 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disfonía [*]	236 (5,4 %)	4 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia ^o	1152 (26,4 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^{*,n} [59]	611 (14,0 %)	258 (5,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

* RA con una diferencia de frecuencia ≥5 % (todos los grados) o ≥2 % (grados 3-4) en comparación con el grupo de referencia.

‡ La tasa observada en el tratamiento de combinación representa una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia con Tecentriq.

a. Incluye notificaciones de neutropenia, cifra de neutrófilos reducida, neutropenia febril, sepsis neutropénica y granulocitopenia.

b. Incluye notificaciones de trombocitopenia y de recuento de plaquetas disminuido.

c. Incluye notificaciones de hipotiroidismo, tirotropina en sangre elevada, tirotropina en sangre disminuida, tiroiditis autoinmune, bocio, tiroiditis, tiroxina libre disminuida, triyodotironina libre disminuida, trastorno tiroideo, tiroxina libre elevada, tiroxina elevada, triyodotironina disminuida, triyodotironina libre elevada, tirotropina en sangre anormal,



- síndrome del enfermo eutiroides, coma por mixedema, prueba de función tiroidea anormal, tiroxina disminuida, triyodotironina anormal, tiroiditis silente y tiroiditis crónica.
- d. Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, cortisol disminuido, insuficiencia adrenocortical aguda, insuficiencia adrenocortical secundaria, prueba de estimulación con ACTH anormal, enfermedad de Addison, adrenalitis y deficiencia de la hormona adrenocorticotrófica.
 - e. Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.
 - f. Incluye notificaciones de neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía, herpes zóster, neuropatía motora periférica, neuropatía autoinmune, amiotrofia neurálgica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía axonal, plexopatía lumbosacra, artropatía neuropática, neuropatía tóxica e infección de nervio periférico.
 - g. Incluye notificaciones de proteinuria, presencia de proteínas en orina, hemoglobinuria, síndrome nefrótico, anormalidad de la orina y albuminuria.
 - h. Incluye notificaciones de neumonía, bronquitis, infección pulmonar, infección de las vías respiratorias inferiores, traqueobronquitis, exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, derrame pleural infeccioso, neumonía paraneoplásica, neumonía atípica, absceso pulmonar, infección pleural y piodonía.
 - i. Incluye notificaciones de cifra de leucocitos disminuida y leucopenia.
 - j. Incluye notificaciones de hipomagnesemia y magnesio en sangre disminuido.
 - k. Incluye notificaciones de linfopenia y cifra de linfocitos disminuida.
 - l. Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.
 - m. Incluye notificaciones de nefritis, nefritis tubulointersticial, nefritis autoinmunitaria, nefritis alérgica, glomerulonefritis, síndrome nefrótico y glomerulonefritis mesangioproliferativa.
 - n. Incluye notificaciones de hipertensión, tensión arterial aumentada, crisis hipertensiva, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión diastólica, tensión arterial inadecuadamente controlada y retinopatía hipertensiva.
 - o. Incluye notificaciones de alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia total e hipotricosis.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Los datos que siguen reflejan la información relativa a las reacciones adversas relevantes con Tecentriq en monoterapia. Se presenta una información detallada sobre las reacciones adversas relevantes con Tecentriq administrado en combinación, si se han observado diferencias clínicamente relevantes en comparación con Tecentriq en monoterapia.

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis se registró en el 2,7% (87/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 87 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,4 meses (intervalo: de 0,1 a 24,8 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 a 21,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del Tecentriq en 12 (0,4 %) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6% (51/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis se registró en el 2,0 % (62/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 62 pacientes, dos eventos fueron mortales. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,5 meses (intervalo: de 0,2 a 18,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,1 meses (intervalo: de 0 a 22,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis implicó la suspensión de Tecentriq en 6 (0,2 %) pacientes. La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq [43].



Colitis inmunomediada

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

Endocrinopatías inmunomediadas

Trastornos tiroideos

El hipotiroidismo se registró en el 5,2 % (164/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,9 meses (intervalo: de 0 a 31,3 meses).

El hipertiroidismo se registró en el 0,9 % (30/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,1 meses (intervalo: de 0,7 a 15,7 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (intervalo: de 0+ a 17,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística).

Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,3 % (11/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,5 meses (intervalo: de 0,1 a 19,0 meses). La mediana de la duración fue de 16,8 meses (intervalo: de 0 a 16,8 meses). La insuficiencia suprarrenal motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La insuficiencia suprarrenal que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,3 % (9/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Hipofisitis

Se produjo una hipofisitis en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 7,2 meses (intervalo: de 0,8 a 13,7 meses). Un paciente necesitó el uso de corticosteroides, y se retiró el tratamiento con Tecentriq.

Se produjo una hipofisitis en un 0,8 % (3/393) de los pacientes tratados con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 7,7 meses (intervalo de valores: 5,0 a 8,8 meses). Los tres pacientes necesitaron un uso de corticosteroides.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se registró en el 0,3 % (10/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 4,2 meses (intervalo: de 0,1 a 9,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,6 meses (intervalo: de 0,1 a 15,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes.



Meningoencefalitis inmunomediada

La meningoencefalitis se registró en 0,4% (14/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 0,5 meses (intervalo: de 0 a 12,5 meses). La mediana de la duración fue de 0,7 meses (intervalo: de 0,2 a 14,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). En el 0,2 % (6/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq se produjo una meningoencefalitis que requirió el uso de corticosteroides; en 4 (0,1 %) pacientes la meningoencefalitis motivó la retirada de Tecentriq.

Neuropatías inmunomediadas

Las neuropatías, incluidos el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante, se registraron en el 0,2 % (5/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 7,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,1 meses). La mediana de la duración fue de 8,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). El síndrome de Guillain-Barré implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. El síndrome de Guillain-Barré que requirió el uso de corticosteroides se registró en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

Pancreatitis inmunomediada

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,3 a 16,9 meses). La mediana de la duración fue de 0,8 meses (intervalo: de 0,1 a 12,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La pancreatitis motivó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. La pancreatitis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,1 % (4/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

Miositis inmunomediada

La miositis se registró en el 0,4 % (13/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,1 meses (intervalo: 0,7-11,0 meses). La mediana de la duración fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,7 a 22,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La miositis motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La miositis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,2% (7/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

Nefritis inmunomediada

La nefritis se registró en <0,1 % (3/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 13,1 meses (intervalo: de 9,0 a 17,5 meses). La mediana de la duración fue de 2,8 meses (intervalo: de 0,5 a 9,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La nefritis motivó la retirada de Tecentriq en 2 (<0,1 %) pacientes. En un paciente fue necesario usar corticosteroides.

Experiencia Poscomercialización

No se han identificado nuevas reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización.



3.5.2 PROQUAD®

Expediente : 20068498
Radicado : 20201042396
Fecha : 28/02/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición:

Cada dosis 0,5mL contiene virus vivo atenuado de sarampión derivado de la cepa Edmonston B 3,00 log TCID₅₀, Virus vivo atenuado de paperas de la cepa Jeryl lynn® 4,30 log TCID₅₀, virus vivos atenuados de rubeola de la cepa Wistar RA 27/3 3,00 log TCID₅₀, virus vivo atenuado de varicela de la cepa OKA/ MERCK 3,99 log PFU.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones (Del Registro):

Proquad® está indicado para la vacunación contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en individuos de 12 meses a 12 años de edad.

Contraindicaciones (Del Registro):

Contraindicaciones:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, proquad® no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o corticosteroides en bajas dosis, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en un sarpullido asociado con la vacuna más extensa o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunosuficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos o disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis, y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre >38,5°C (>101,3°F); sin embargo, la fiebre de bajo grado en si no es una contraindicación a la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se emprende la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Acta No. 13 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones:

Generales

Suministros de tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina en inyección (1:1000), deben estar disponibles para uso inmediato en caso que ocurra una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Se deben adoptar las debidas precauciones en la administración de proquad® a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación.

La seguridad y eficacia de proquad® no se ha establecido en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

La duración de la protección frente a la infección de sarampión, parotiditis, rubéola, y varicela después de la vacunación con proquad® se desconoce.

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con proquad® no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Transmisión

La excreción de pequeñas cantidades de virus vivo atenuado de rubeola de la nariz o garganta ha ocurrido en la mayoría de los individuos susceptibles 7 a 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada para indicar que dicho virus se transmita a personas susceptibles que están en contacto con individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión a través de un contacto personal cercano, mientras que es aceptado como una posibilidad teórica, no se considera como un riesgo significativo. Sin embargo, se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de rubeola a infantes a través de la leche materna.

No existen reportes de transmisión de la cepa Enders Edmonston más atenuada del virus del sarampión o la cepa Jeryl Lynn™ del virus de la parotiditis de los receptores de vacuna a contactos susceptibles.

La experiencia postmercadeo con varivax sugiere que la transmisión del virus de la vacuna de varicela puede ocurrir rara vez entre los receptores de vacuna sanos (que desarrollan o no desarrollan un sarpullido tipo varicela) y contactos susceptibles a la varicela, como también los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela.

Los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela incluyen:

.Individuos inmunocomprometidos;

.Mujeres embarazadas sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

.Infantes recién nacidos de madres sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

Los receptores de vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, la asociación cercana con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela hasta por 6 semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna de varicela se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo salvaje.

Hipersensibilidad al huevo

La vacuna viva de sarampión y la vacuna viva de parotiditis se producen en cultivo celular

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de embrión de pollo. Las personas con historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión, o shock) posterior al consumo de huevo pueden estar en riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas que contengan trazas del antígeno de embrión de pollo. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación en dichos casos. Dichos individuos se pueden vacunar con extrema precaución, teniendo el tratamiento adecuado a la mano en caso que ocurra una reacción.

Trombocitopenia

No hay datos clínicos disponibles con respecto al desarrollo o empeoramiento de la trombocitopenia en individuos vacunados con proquad. Casos de trombocitopenia se han reportado en la experiencia de pos-comercialización después de la vacunación primaria con proquad®. Además, se han reportado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o revacunación con la vacuna de sarampión; con la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola; y con la vacuna de varicela. La experiencia pos-comercialización con la vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia actual pueden desarrollar una trombocitopenia más severa después de la vacunación. Además, los individuos que experimentan trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con dosis repetidas. El estado serológico se puede evaluar para determinar si dosis adicionales de la vacuna son necesarias o no. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación con proquad® en dichos casos.

Profilaxis post-exposición

Datos clínicos para proquad® administrado después de la exposición al sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela no se encuentran disponibles. Sin embargo, la profilaxis post-exposición se ha demostrado para sarampión y varicela con una vacuna que contiene sarampión y vacuna que contiene varicela, respectivamente, cuando es administrada a individuos susceptibles dentro de los 3 días de exposición.

Mujeres en edad fértil

En mujeres en edad fértil, se debe evitar el embarazo durante 3 meses después de la vacunación.

Adolescentes y adultos

Datos clínicos sobre la seguridad, inmunogenicidad, y eficacia de proquad® no se encuentran disponibles en adolescentes y adultos.

Prueba de tuberculina

Se ha reportado que las vacunas de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis, y rubéola administradas individualmente pueden resultar en una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a realizar una prueba de tuberculina, se debe hacer en cualquier momento antes, simultáneamente con, o al menos 4 a 6 semanas después de la vacunación con proquad®.

Tuberculosis

Los niños en tratamiento para tuberculosis no han experimentado una exacerbación de la enfermedad cuando son vacunados con la vacuna de virus vivos de sarampión; ningún estudio ha reportado hasta la fecha el efecto de las vacunas de virus de sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

Advertencias:

Texto como contraindicaciones y advertencias:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo, u otros neoplasmas malignos que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, proquad® no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o corticosteroides en bajas dosis, como se utilizan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en un sarpullido asociado con la vacuna más extensa o enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunosuficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinemicos o disgamaglobulinemicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis, y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en si no es una contraindicación a la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se emprende la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

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
- Inserto 122019 allegado mediante Radicado No. 20201042396
- Información para prescribir 122019 allegado mediante Radicado No. 20201042396

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y administración

Dosificación

Los individuos de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una sola dosis de ProQuad administrada por vía subcutánea.

Si una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión debe ser administrada de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables, Proquad® puede ser usado para este fin.

Si la primera dosis de una vacuna que contiene sarampión se administra entre los 6 meses de edad y antes de los 12 meses de edad (en una situación de riesgo tal como un brote de sarampión, o debido a recomendaciones oficiales) la respuesta a la vacuna se puede

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



influenciar de forma adversa por los anticuerpos maternos circulantes. Por lo tanto, otra dosis de una vacuna que contiene sarampión, como ProQuad se debe administrar a los 12 meses de edad o después. Una dosis posterior (tercera) se puede administrar si se justifica por las recomendaciones oficiales para una vacuna que contiene sarampión.

Si se requiere una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión, paperas, rubeola y varicela, Proquad® puede ser administrada. Esta dosis suele administrarse a los 4 a 6 años de edad. Debe transcurrir al menos 1 mes entre una dosis - M-M-R® II (vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola en vivo) y ProQuad. Debe transcurrir al menos 3 meses entre una dosis de vacuna que contiene varicela y ProQuad.

No administrar inmunoglobulina (IG) o Inmunoglobulina contra la Varicela Zoster (VZIG por sus siglas en inglés) de forma concomitante con ProQuad.

Método de administración:

Para administración subcutánea. no inyectar intravascularmente.

La vacuna se debe inyectar en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o el área anterolateral más alta del muslo.

Precaución: Se debe utilizar una jeringa estéril libre de preservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales para cada inyección y/o reconstitución de ProQuad porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Para reconstituir la vacuna, utilizar únicamente el diluyente suministrado debido a que no tiene preservantes u otras sustancias antivirales, que podrían inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril diferente para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Extraer todo el volumen del solvente en una jeringa (si una jeringa prellenada se encuentra disponible, este paso no es necesario). Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente hasta disolver completamente. Extraer todo el contenido de la vacuna reconstituida del vial en la misma jeringa e inyectar el volumen completo.

Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de reconstituir, para minimizar pérdida de potencia. si no se usa inmediatamente, la vacuna reconstituída puede ser almacenada a una temperatura entre 2-8°C, hasta por 30 minutos. descartar si la vacuna reconstituida no es utilizada dentro de 30 minutos.

Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la vacuna liofilizada es una masa compacta cristalina de color blanco a amarillo pálido. ProQuad, cuando es reconstituido, es un líquido claro de color amarillo pálido a rosado claro.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Precauciones

Generales

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 deben adoptar las debidas precauciones en la administración de ProQuad a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ProQuad en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

La duración de la protección frente a la infección de sarampión, parotiditis, rubéola, y varicela después de la vacunación con ProQuad se desconoce.

Al igual que para cualquier vacuna, la vacunación con ProQuad puede no resultar en protección en todos los receptores de la vacuna.

Transmisión

La excreción de pequeñas cantidades de virus vivo atenuado de rubéola de la nariz o garganta ha ocurrido en la mayoría de los individuos susceptibles 7 a 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada para indicar que dicho virus se transmita a personas susceptibles que están en contacto con individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión a través de un contacto personal cercano, mientras que es aceptado como una posibilidad teórica, no se considera como un riesgo significativo. Sin embargo, se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de rubéola a infantes a través de la leche materna.

No hay reportes de transmisión de la cepa del virus del sarampión Enders' Edmonston más atenuada o de la cepa del virus de la parotiditis Jeryl Lynn™ de los receptores de vacuna a los contactos susceptibles.

La experiencia postmercadeo sugiere que la transmisión del virus de la vacuna de varicela (Oka/Merck) resultante en infecciones por varicela, incluida la enfermedad diseminada puede ocurrir rara vez entre los receptores de vacuna (que desarrollan o no desarrollan un sarpullido tipo varicela) y los contactos susceptibles a la varicela incluidos individuos sanos y de alto riesgo.

Los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela incluyen:

- Individuos inmunocomprometidos
- Mujeres embarazadas sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;
- Infantes recién nacidos de madres sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

Los receptores de vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, el contacto cercano con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela hasta por 6 semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna de varicela se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo salvaje.

Hipersensibilidad al Huevo

La vacuna viva de sarampión y la vacuna viva de parotiditis se producen en cultivo celular de embrión de pollo. Las personas con historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) posterior al consumo de huevo pueden estar en riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas que contengan trazas del antígeno de embrión de pollo. La relación



potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación en dichos casos. Dichos individuos se pueden vacunar con extrema precaución, teniendo el tratamiento adecuado a la mano en caso que ocurra una reacción.

Trombocitopenia

No hay datos clínicos disponibles con respecto al desarrollo o empeoramiento de la trombocitopenia en individuos vacunados con ProQuad. Casos de trombocitopenia se han reportado en la experiencia de pos-comercialización después de la vacunación primaria con ProQuad. Además, se han reportado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o revacunación con la vacuna de sarampión; con la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola; y con la vacuna de varicela. La experiencia post-comercialización con la vacuna viva de sarampión, parotiditis y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia actual pueden desarrollar una trombocitopenia más severa después de la vacunación. Además, los individuos que experimentan trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con dosis repetidas. El estado serológico se puede evaluar para determinar si las dosis adicionales de la vacuna son necesarias o no. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación con ProQuad en dichos casos.

Profilaxis Post-Exposición

Datos clínicos para ProQuad administrado después de la exposición al sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela no se encuentran disponibles. Sin embargo, la profilaxis post-exposición se ha demostrado para sarampión y varicela con una vacuna que contiene sarampión y vacuna que contiene varicela, respectivamente, cuando es administrada a individuos susceptibles dentro de los 3 días de exposición.

Mujeres en Edad Fértil

En mujeres en edad fértil, se debe evitar el embarazo durante 3 meses después de la vacunación.

Adolescentes y Adultos

Datos clínicos sobre la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de ProQuad no se encuentran disponibles en adolescentes y adultos.

Prueba de Tuberculina

Se ha reportado que las vacunas de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis, y rubéola administradas individualmente pueden resultar en una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a realizar una prueba de tuberculina, se debe hacer en cualquier momento antes, simultáneamente con, o al menos 4 a 6 semanas después de la vacunación con ProQuad.

Tuberculosis

Los niños en tratamiento para tuberculosis no han experimentado una exacerbación de la enfermedad cuando son vacunados con la vacuna de virus vivos de sarampión; ningún estudio ha reportado hasta la fecha el efecto de las vacunas de virus de sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto 122019 allegado mediante Radicado No. 20201042396
- Información para prescribir 122019 allegado mediante Radicado No. 20201042396

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y administración

Dosificación

Los individuos de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una sola dosis de ProQuad administrada por vía subcutánea.

Si una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión debe ser administrada de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables, Proquad® puede ser usado para este fin.

Si la primera dosis de una vacuna que contiene sarampión se administra entre los 6 meses de edad y antes de los 12 meses de edad (en una situación de riesgo tal como un brote de sarampión, o debido a recomendaciones oficiales) la respuesta a la vacuna se puede influenciar de forma adversa por los anticuerpos maternos circulantes. Por lo tanto, otra dosis de una vacuna que contiene sarampión, como ProQuad se debe administrar a los 12 meses de edad o después. Una dosis posterior (tercera) se puede administrar si se justifica por las recomendaciones oficiales para una vacuna que contiene sarampión.

Si se requiere una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión, paperas, rubeola y varicela, Proquad® puede ser administrada. Esta dosis suele administrarse a los 4 a 6 años de edad. Debe transcurrir al menos 1 mes entre una dosis - M-M-R® II (vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola en vivo) y ProQuad. Debe transcurrir al menos 3 meses entre una dosis de vacuna que contiene varicela y ProQuad.

No administrar inmunoglobulina (IG) o Inmunoglobulina contra la Varicela Zoster (VZIG por sus siglas en inglés) de forma concomitante con ProQuad.

Método de administración:

Para administración subcutánea. no inyectar intravascularmente.

La vacuna se debe inyectar en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o el área anterolateral más alta del muslo.

Precaución: Se debe utilizar una jeringa estéril libre de preservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales para cada inyección y/o reconstitución de ProQuad porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Para reconstituir la vacuna, utilizar únicamente el diluyente suministrado debido a que no tiene preservantes u otras sustancias antivirales, que podrían inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril diferente para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Extraer todo el volumen del solvente en una jeringa (si una jeringa prellenada se encuentra disponible, este paso no es necesario). Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente hasta disolver

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



completamente. Extraer todo el nido de la vacuna reconstituida del vial en la misma jeringa e inyectar el volumen completo.

Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de reconstituir, para minimizar pérdida de potencia. Si no se usa inmediatamente, la vacuna reconstituida puede ser almacenada a una temperatura entre 2-8°C, hasta por 30 minutos. descartar si la vacuna reconstituida no es utilizada dentro de 30 minutos.

Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la vacuna liofilizada es una masa compacta cristalina de color blanco a amarillo pálido. ProQuad, cuando es reconstituido, es un líquido claro de color amarillo pálido a rosado claro.

Nuevas Precauciones y Advertencias: Precauciones

Generales

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 deben adoptar las debidas precauciones en la administración de ProQuad a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ProQuad en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

La duración de la protección frente a la infección de sarampión, parotiditis, rubéola, y varicela después de la vacunación con ProQuad se desconoce.

Al igual que para cualquier vacuna, la vacunación con ProQuad puede no resultar en protección en todos los receptores de la vacuna.

Transmisión

La excreción de pequeñas cantidades de virus vivo atenuado de rubéola de la nariz o garganta ha ocurrido en la mayoría de los individuos susceptibles 7 a 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada para indicar que dicho virus se transmita a personas susceptibles que están en contacto con individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión a través de un contacto personal cercano, mientras que es aceptado como una posibilidad teórica, no se considera como un riesgo significativo. Sin embargo, se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de rubéola a infantes a través de la leche materna.

No hay reportes de transmisión de la cepa del virus del sarampión Enders' Edmonston más atenuada o de la cepa del virus de la parotiditis Jeryl Lynn™ de los receptores de vacuna a los contactos susceptibles.

La experiencia postmercadeo sugiere que la transmisión del virus de la vacuna de varicela (Oka/Merck) resultante en infecciones por varicela, incluida la enfermedad diseminada puede ocurrir rara vez entre los receptores de vacuna (que desarrollan o no desarrollan un sarpullido tipo varicela) y los contactos susceptibles a la varicela incluidos individuos sanos y de alto riesgo.



Los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela incluyen:

- Individuos inmunocomprometidos
- Mujeres embarazadas sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;
- Infantes recién nacidos de madres sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

Los receptores de vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, el contacto cercano con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela hasta por 6 semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna de varicela se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo salvaje.

Hipersensibilidad al Huevo

La vacuna viva de sarampión y la vacuna viva de parotiditis se producen en cultivo celular de embrión de pollo. Las personas con historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) posterior al consumo de huevo pueden estar en riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas que contengan trazas del antígeno de embrión de pollo. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación en dichos casos. Dichos individuos se pueden vacunar con extrema precaución, teniendo el tratamiento adecuado a la mano en caso que ocurra una reacción.

Trombocitopenia

No hay datos clínicos disponibles con respecto al desarrollo o empeoramiento de la trombocitopenia en individuos vacunados con ProQuad. Casos de trombocitopenia se han reportado en la experiencia de post-comercialización después de la vacunación primaria con ProQuad. Además, se han reportado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o revacunación con la vacuna de sarampión; con la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola; y con la vacuna de varicela. La experiencia post-comercialización con la vacuna viva de sarampión, parotiditis y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia actual pueden desarrollar una trombocitopenia más severa después de la vacunación. Además, los individuos que experimentan trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con dosis repetidas. El estado serológico se puede evaluar para determinar si las dosis adicionales de la vacuna son necesarias o no. La relación potencial de riesgo-beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación con ProQuad en dichos casos.

Profilaxis Post-Exposición

Datos clínicos para ProQuad administrado después de la exposición al sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela no se encuentran disponibles. Sin embargo, la profilaxis post-exposición se ha demostrado para sarampión y varicela con una vacuna que contiene sarampión y vacuna que contiene varicela, respectivamente, cuando es administrada a individuos susceptibles dentro de los 3 días de exposición.

Mujeres en Edad Fértil

En mujeres en edad fértil, se debe evitar el embarazo durante 3 meses después de la vacunación.



Adolescentes y Adultos

Datos clínicos sobre la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de ProQuad no se encuentran disponibles en adolescentes y adultos.

Prueba de Tuberculina

Se ha reportado que las vacunas de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis, y rubéola administradas individualmente pueden resultar en una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a realizar una prueba de tuberculina, se debe hacer en cualquier momento antes, simultáneamente con, o al menos 4 a 6 semanas después de la vacunación con ProQuad.

Tuberculosis

Los niños en tratamiento para tuberculosis no han experimentado una exacerbación de la enfermedad cuando son vacunados con la vacuna de virus vivos de sarampión; ningún estudio ha reportado hasta la fecha el efecto de las vacunas de virus de sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

3.5.3. PLEGRIDY®63 UG SOLUCIÓN INYECTABLE PLEGRIDY®94 UG SOLUCIÓN INYECTABLE PLEGRIDY®125 UG SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20107671 / 20107726 / 20084464
Radicado : 20191255726 / 20191255732 / 20191255734
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Biogen Idec Limited.

Composición:

- Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene 63 mcg de Peginterferon Beta-1A
- Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene 94 mcg de Peginterferon Beta-1A
- Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene 125 mcg de Peginterferon Beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Plegridy® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Aprobación de Inserto/IPP versión 05 NOV. 2019

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

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- **Modificación de Posología**
- **Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Aprobación de Inserto/IPP versión 05 NOV. 2019**

Nueva posología

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La eficacia de PLEGRIDY® se ha demostrado sobre placebo. No se dispone de datos comparativos directos de PLEGRIDY® frente a interferón beta no pegilado ni información sobre la eficacia de PLEGRIDY® después de cambiar desde un interferón beta no pegilado. Esto debe ser considerado cuando se cambian tratamientos de pacientes entre interferones pegilados y no pegilados. Favor de referirse a la sección de

Propiedades farmacodinámicas.

Posología

La dosis recomendada de PLEGRIDY® es de 125 microgramos inyectados subcutáneamente cada 2 semanas (14 días).

Inicio del tratamiento

Por lo general, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con 63 microgramos en la dosis 1 (en el día 0), aumenten a 94 microgramos en la dosis 2 (en el día 14), alcancen la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 (en el día 28) y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas (14 días) a partir de entonces (ver tabla 1). Hay disponible un envase de inicio que contiene las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos).

Tabla 1. Titulación de la dosis

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Etiqueta de la jeringa
Dosis 1	Día 0	63	Naranja
Dosis 2	Día 14	94	Azul
Dosis 3	Día 28	125 (dosis completa)	Gris

*Administrado cada 2 semanas (14 días)

El ajuste de la dosis al inicio del tratamiento puede ayudar a aliviar los síntomas semejantes a la gripe que pueden ocurrir al inicio del tratamiento con los interferones. El uso profiláctico y simultaneo de antiinflamatorios, analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o mejorar los síntomas semejantes a la gripe que a veces se experimentan durante el tratamiento con interferón (ver la sección *Reacciones adversas*).

Si se olvida una dosis, debe administrarse tan pronto como sea posible.

- Si faltaran 7 días o más para la siguiente dosis prevista: se deberá administrar la dosis olvidada inmediatamente. El tratamiento podrá continuar entonces con la siguiente dosis programada según lo previsto.
- Si faltaran menos de 7 días para la siguiente dosis prevista: se deberá iniciar un nuevo horario de dosificación de 2 semanas desde el momento en que

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administran su dosis olvidada. Los pacientes no deberán administrarse dos dosis de PLEGRIDY en un plazo de 7 días entre una y otra Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La seguridad y eficacia de PLEGRIDY® en pacientes mayores de 65 años de edad no se ha estudiado lo suficiente, debido al número limitado de este tipo de pacientes incluidos en los estudios clínicos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal en base a los datos del estudio de insuficiencia renal leve, moderada y grave y terminal (ver las secciones de *Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática

PLEGRIDY® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática (ver la sección de *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de PLEGRIDY® en niños y adolescentes menores de 18 años con esclerosis múltiple. No hay datos disponibles.

Método de administración

PLEGRIDY® es de uso subcutáneo.

Se recomienda que un profesional de la salud capacite a los pacientes en la técnica apropiada para inyectarse ellos mismos por vía subcutánea, usando la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada. Se debe indicar a los pacientes de que cambien el sitio de la inyección. Los sitios habituales para aplicar las inyecciones subcutáneas incluyen el abdomen, brazo y muslo.

Cada jeringa prellenada y cada pluma con jeringa prellenada con 0,5 mL de PLEGRIDY está provista con una aguja previamente ensamblada. Las jeringas prellenadas y las plumas con jeringa prellenada son para un solo uso y deben ser desechadas después de usarse.

Precauciones a tomar antes del manejo o administración medicamento

Una vez que se retire del refrigerador, se debe permitir que PLEGRIDY alcance una temperatura no mayor de 30°C (aproximadamente 30 minutos) antes de la inyección. No se deben usar fuentes externas de calor tales como agua caliente para calentar PLEGRIDY.

No se debe usar la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada de PLEGRIDY si el líquido tiene algún color, está turbio o contiene partículas suspendidas. El líquido debe ser transparente e incoloro.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón o a alguno de los excipientes listados en la sección de Lista de excipientes.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con depresión severa y/o ideas suicidas

Nuevas precauciones y advertencias:

- Daño hepático
- Depresión
- Reacciones de hipersensibilidad
- Reacciones en el área de la inyección
- Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
- Trastornos renales y urinarios
- Microangiopatía trombótica
- Anomalías de laboratorio
- Crisis epilépticas
- Enfermedad cardíaca
- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática (véase la sección de Reacciones adversas).

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos (véase la sección de Contraindicaciones). La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY® (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar Plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente



tratado con PLEGRIDY® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis (véase la sección de Reacciones adversas).

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con PLEGRIDY. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica (véase la sección de Reacciones adversas).

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta.

Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con PLEGRIDY®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente PLEGRIDY®.



Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de las exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con PLEGRIDY y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada (véase la sección de Reacciones adversas).

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre PLEGRIDY (125microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron PLEGRIDY en el estudio ADVANCE.

Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa previa, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para PLEGRIDY®. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con PLEGRIDY® sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).



Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática (véanse las secciones de Reacciones adversas y Propiedades farmacocinéticas).

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Embarazo

Una gran cantidad de datos (más de 1000 desenlaces de embarazos) obtenidos de registros y la experiencia postcomercialización indican que no existen aumento del riesgo de anomalías congénitas mayores después de la exposición antes de la concepción al interferón beta o durante el primer trimestre de embarazo. Sin embargo, la duración de la exposición durante el primer trimestre es incierta, debido a que los datos fueron recolectados cuando el uso del interferón beta estaba contraindicado durante el embarazo, y el tratamiento probablemente se interrumpió cuando se detectó y/o confirmó el embarazo. La experiencia con la exposición durante el segundo y tercer trimestre es muy limitada.

Con base en los datos en animales (ver sección "Datos de seguridad Preclínica"), existe la posibilidad de aumento del riesgo de aborto espontáneo. El riesgo de aborto espontáneo en mujeres embarazadas expuestas al interferón beta no puede evaluarse adecuadamente con base en los datos actualmente disponibles, pero hasta ahora los datos no sugieren un aumento del riesgo.

Si se considera clínicamente necesario se puede considerar el uso de Plegridy durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si peginterferón beta-1a se secreta en la leche humana. La información limitada disponible sobre la transferencia del interferón beta-1a en la leche materna junto con las características químicas y fisiológicas sugieren que las concentraciones de interferón beta 1^a distribuidas en la leche materna es insignificante. No se anticipa ningún efecto nocivo sobre los neonatos/niños lactados.

Plegridy puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad humana. En los animales, se observaron efectos anovulatorios en dosis muy altas (véase la sección de Datos preclínicos de seguridad). No se dispone de información sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad masculina en los animales.



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados con el uso de interferón beta (por ejemplo, náusea) podrían influir en la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas (véase la sección de Reacciones adversas).

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. NOVORAPID® 100 U/mL

Expediente : 19910693
Radicado : 20191122969 / 20201042195
Fecha : 28/02/2020
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 600 nmol de Insulina Asparta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del documento)

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Antes de viajar a regiones con diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, ya que esto podría suponer que el paciente tenga que administrar la insulina y comer a horas distintas.

Hiperglucemia

La dosificación inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en el caso de la diabetes mellitus tipo 1, puede conllevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, resequedad bucal, pérdida del apetito y aliento con olor a acetona. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos sin tratar provocan cetoacidosis, que es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no planeado pueden producir hipoglucemia. Se debe ser cauteloso especialmente con los niños, para que las dosis de insulina correspondan (especialmente en el tratamiento basal-bolo) con el consumo de alimentos, la actividad física y el nivel de glucemia actual para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada en relación el requerimiento de insulina, ver secciones Reacciones adversas y Sobredosis.

Los pacientes cuyo control de glucemia mejora significativamente, por ejemplo, debido a la intensificación del tratamiento con insulina, pueden experimentar cambios en los síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y es necesario que estén informados acerca de

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

la posibilidad de que ocurran tales cambios. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

Una consecuencia de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que, si se produce una hipoglucemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección, en comparación con la insulina humana soluble.

Dado que NovoRapid® se debe administrar en relación inmediata con una comida, es necesario tener en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o con medicamentos con los cuales se espera una absorción tardía del alimento. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, usualmente aumentan la necesidad de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones y el hígado o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden hacer necesarios cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes se cambian entre diferentes tipos de insulina, los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser menos evidentes que los experimentados con la insulina anterior.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en pacientes en tratamiento con NovoRapid® se producen principalmente por el efecto farmacológico de la insulina. La frecuencia de la hipoglucemia puede variar dependiendo de la población de pacientes, la pauta posológica y el nivel de control glucémico, ver más adelante las reacciones adversas al medicamento seleccionadas.

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías refractivas, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito). A menudo estas reacciones son de naturaleza transitoria. Una mejoría rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la cual puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejoría súbita en el control glucémico se puede asociar con un deterioro temporal de la retinopatía diabética, no obstante, la mejoría del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de evolución de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en datos de estudios clínicos, y se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100 a <1/10); poco frecuente (>1/1,000 a <1/100); rara (>1/10.000 a <1/1.000); muy rara (<1/10.000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente - Urticaria, exantema, erupciones cutáneas
	Muy rara - Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes - Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara - Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente - Trastornos de la refracción
	Poco frecuente - Retinopatía diabética

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente - Reacciones en el sitio de inyección
	Poco frecuente - Edema

Reacciones adversas al medicamento de fuentes postcomercialización

Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Reacciones anafilácticas

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluido exantema generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitación e hipotensión) son muy raras, pero pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Se puede producir si la dosis de insulina es demasiada alta con relación al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones, y puede conllevar a deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió con la población de pacientes, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, las tasas globales de hipoglucemia no fueron diferentes entre los pacientes tratados con insulina asparta y la insulina humana.

Lipodistrofia

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) pueden presentarse en el lugar de inyección. La rotación continua del lugar de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos son conocidos por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar la necesidad de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

La octreótido o lanreótido pueden aumentar o disminuir la necesidad de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.



Vía de administración:

Intravenosa

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La posología de NovoRapid® es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente debe utilizarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada administrada al menos una vez al día. Además, NovoRapid® puede administrarse como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en sistemas de bomba, o vía intravenosa por los profesionales de la salud. Se recomienda monitorizar la glucemia y ajustar la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo. El requerimiento individual de insulina en adultos y niños a menudo oscila entre 0,5 y 1,0 U/kg/día.

Tratamiento con inyecciones: en un régimen de tratamiento basal-bolo, 50-70% de la insulina necesaria puede cubrirse con NovoRapid® y, el 30-50% restante, con insulina de acción intermedia o prolongada.

Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): cuando se administra NovoRapid® solo, puede utilizarse para ISCI en sistemas de bomba. En este caso, NovoRapid® cubrirá el requerimiento de insulina en bolo (50-70%) y el 30-50% de la tasa de insulina basal. El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes. NovoRapid® presenta inicio más rápido y duración de acción más corta que la insulina humana soluble. Debido a la duración de acción más corta, NovoRapid® presenta menor riesgo de episodios de hipoglucemia nocturna.

Poblaciones especiales

Como ocurre con todos los productos de insulina, es necesario intensificar la monitorización de la glucosa y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica.

NovoRapid® se puede utilizar en adolescentes y niños de 1 o más años de edad en lugar de la insulina humana soluble cuando el inicio rápido de acción puede tener beneficios, por ejemplo, en la hora de inyección en relación con las comidas (ver secciones Datos de farmacodinámicos y Datos farmacocinéticos).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoRapid® en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad. No existen datos disponibles.

Cambio desde otros productos de insulina

Cuando se realiza el cambio desde otros productos de insulina, puede ser necesario ajustar la dosis de NovoRapid® y la dosis de insulina basal.

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. 2019015366 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto profesional y pacientes allegado mediante radicado No. 20191122969
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191122969

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 600 nmol de Insulina Asparta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Antes de viajar a regiones con diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, ya que esto podría suponer que el paciente tenga que administrar la insulina y comer a horas distintas.

Hiperglucemia

La dosificación inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en el caso de la diabetes mellitus tipo 1, puede conllevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, resequedad bucal, pérdida del apetito y aliento con olor a acetona. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos sin tratar provocan cetoacidosis, que es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no planeado pueden producir hipoglucemia. Se debe ser cauteloso especialmente con los niños, para que las dosis de insulina correspondan (especialmente en el tratamiento basal-bolo) con el consumo de alimentos, la actividad física y el nivel de glucemia actual para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada en relación el requerimiento de insulina, ver secciones Reacciones adversas y Sobredosis.

Los pacientes cuyo control de glucemia mejora significativamente, por ejemplo, debido a la intensificación del tratamiento con insulina, pueden experimentar cambios en los síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y es necesario que estén informados acerca de la posibilidad de que ocurran tales cambios. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Una consecuencia de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que, si se produce una hipoglucemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección, en comparación con la insulina humana soluble.

Dado que NovoRapid® se debe administrar en relación inmediata con una comida, es necesario tener en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o con medicamentos con los cuales se espera una absorción tardía del alimento. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, usualmente aumentan la necesidad de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones y el hígado o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden hacer necesarios cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes se cambian entre diferentes tipos de insulina, los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser menos evidentes que los experimentados con la insulina anterior.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en pacientes en tratamiento con NovoRapid® se producen principalmente por el efecto farmacológico de la insulina. La frecuencia de la hipoglucemia puede variar dependiendo de la población de pacientes, la pauta posológica y el nivel de control glucémico, ver más adelante las reacciones adversas al medicamento seleccionadas.

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías refractivas, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito). A menudo estas reacciones son de naturaleza transitoria. Una mejoría rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la cual puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejoría súbita en el control glucémico se puede asociar con un deterioro temporal de la retinopatía diabética, no obstante, la mejoría del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de evolución de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en datos de estudios clínicos, y se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100 a <1/10); poco frecuente (>1/1.000 a <1/100); rara (>1/10.000 a <1/1.000); muy rara (<1/10.000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente - Urticaria, exantema, erupciones cutáneas
	Muy rara - Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes - Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara - Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente - Trastornos de la refracción
	Poco frecuente - Retinopatía diabética

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente - Reacciones en el sitio de inyección
	Poco frecuente - Edema

Reacciones adversas al medicamento de fuentes postcomercialización

Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Reacciones anafilácticas

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluido exantema generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitación e hipotensión) son muy raras, pero pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Se puede producir si la dosis de insulina es demasiada alta con relación al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones, y puede conllevar a deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió con la población de pacientes, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, las tasas globales de hipoglucemia no fueron diferentes entre los pacientes tratados con insulina asparta y la insulina humana.

Lipodistrofia

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) pueden presentarse en el lugar de inyección. La rotación continua del lugar de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos son conocidos por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar la necesidad de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

La octreótido o lanreótido pueden aumentar o disminuir la necesidad de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración:

Intravenosa
Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La posología de NovoRapid® es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente debe utilizarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada administrada al menos una vez al día. Además, NovoRapid® puede administrarse como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en sistemas de bomba, o vía intravenosa por los profesionales de la salud. Se recomienda monitorizar la glucemia y ajustar la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo. El requerimiento individual de insulina en adultos y niños a menudo oscila entre 0,5 y 1,0 U/kg/día.

Tratamiento con inyecciones: en un régimen de tratamiento basal-bolo, 50-70% de la insulina necesaria puede cubrirse con NovoRapid® y, el 30-50% restante, con insulina de acción intermedia o prolongada.

Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): cuando se administra NovoRapid® solo, puede utilizarse para ISCI en sistemas de bomba. En este caso, NovoRapid® cubrirá el requerimiento de insulina en bolo (50-70%) y el 30-50% de la tasa de insulina basal. El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes. NovoRapid® presenta inicio más rápido y duración de acción más corta que la insulina humana soluble. Debido a la duración de acción más corta, NovoRapid® presenta menor riesgo de episodios de hipoglucemia nocturna.

Poblaciones especiales

Como ocurre con todos los productos de insulina, es necesario intensificar la monitorización de la glucosa y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica.

NovoRapid® se puede utilizar en adolescentes y niños de 1 o más años de edad en lugar de la insulina humana soluble cuando el inicio rápido de acción puede tener beneficios, por ejemplo, en la hora de inyección en relación con las comidas (ver secciones Datos de farmacodinámicos y Datos farmacocinéticos).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoRapid® en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad. No existen datos disponibles.

Cambio desde otros productos de insulina

Cuando se realiza el cambio desde otros productos de insulina, puede ser necesario ajustar la dosis de NovoRapid® y la dosis de insulina basal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir, el inserto profesional y pacientes allegados mediante radicado No. 20191122969

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por último, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 3.1 del producto NovoRapid.

Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.2. NIMENRIX®

Expediente : 20051113
Radicado : 20191071260 / 20191112101 / 20201057374 / 20201070407
Fecha : 07/04/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo A*

5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo C*

5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo W-135*

5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo Y*

*conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora 44 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis.

Contraindicaciones:

No se debe administrar Nimenrix a sujetos con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes contenidos en la vacuna.

Precauciones y advertencias:

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Nimenrix por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

Se considera una buena práctica clínica realizar, antes de la vacunación, una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a las vacunas anteriores y la posible aparición de reacciones adversas) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuada siempre deben estar disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco común tras la administración de la vacuna.

Enfermedad Intercurrente.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Nimenrix se debe posponer en sujetos que sufran de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección leve, tal como un resfriado, no debería provocar el aplazamiento de la vacunación.

Síncope.

Se puede producir síncope (desmayo) después de cualquier vacunación, o incluso antes, como respuesta psicogénica a la inyección de la aguja. Es importante que los procedimientos estén establecidos para evitar lesiones producidas por los desmayos.



Trombocitopenia y Trastornos de la Coagulación.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Nimenrix se debe administrar con precaución en los individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación, ya que se puede producir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Inmunodeficiencia.

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Personas con ciertas deficiencias del complemento y personas que estén recibiendo tratamiento que inhiba la activación de la vía terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) se encuentran en un riesgo más alto de enfermedad invasiva causada por el *polisacárido Meningocócico* serogrupos A, C, W-135 e Y, incluso si ellos desarrollan anticuerpos después de la vacunación con Nimenrix.

Poblaciones especiales.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad de un número limitado de pacientes con mayor susceptibilidad de padecer una infección meningocócica debido a afecciones tales como asplenia funcional o anatómica (como enfermedad de células falciformes).

Protección contra la Enfermedad Meningocócica.

Nimenrix solamente conferirá protección contra los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. La vacuna no protegerá contra otros grupos de *Neisseria meningitidis*.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se produzca una respuesta inmune protectora en todas las vacunas.

Respuesta Inmune en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses.

Un mes posterior a la vacunación, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron respuestas de rSBA a los grupos A, C, W-135 e Y similares después de una dosis de Nimenrix o después de dos dosis de Nimenrix administradas con intervalos de dos meses. Un año después de la vacunación, las respuestas rSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares tanto en el grupo de una como en el de dos dosis.

Medido con un ensayo bactericida en suero utilizando complemento humano (hSBA), 1 mes después de la vacunación, las respuestas a los grupos W-135 e Y fueron menores después de una dosis única que después de 2 dosis administradas con dos meses de diferencia, mientras que las respuestas a los grupos A y C fueron similares en los dos grupos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Si se espera que un niño pequeño tenga un riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 e Y, se puede considerar la administración de una segunda dosis después de un intervalo de 2 meses. En el año posterior a la vacunación, las respuestas de hSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares en los grupos de una y dos dosis.

Persistencia de Valores de Anticuerpos Bactericidas en Suero.

Se ha evaluado la persistencia de los anticuerpos hasta por 5 años después de la vacunación. Lo estudios de persistencia con Nimenrix han demostrado una disminución de los valores de anticuerpos bactericidas en suero contra MenA cuando se utiliza complemento humano en el ensayo (hSBA). Se desconoce la relevancia clínica de la



disminución de los valores de anticuerpos de hSBA-MenA. Actualmente, existe información limitada disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo. Sin embargo, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo si se anticipa que un individuo pueda estar en un riesgo particular de exponerse a MenA y que haya recibido una dosis de Nimenrix hace aproximadamente más de un año.

Similar al comparador de MenC monovalente, se ha observado una disminución en los valores de anticuerpos con el paso del tiempo. Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos. Se puede considerar una dosis de refuerzo en individuos vacunados cuando niños que permanezcan en un alto riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 e Y.

Si bien Nimenrix contiene toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye la inmunización contra el tétanos.

Reacciones adversas:

Datos de Ensayos Clínicos.

El perfil de seguridad presentado en la tabla se basa en dos conjuntos de datos:

- Un análisis combinado en más de 9000 sujetos a partir de 1 año de edad, que han recibido una vacuna con 1 dosis de Nimenrix en estudios clínicos.
- Datos de aproximadamente 1000 lactantes (de 6 semanas a 12 meses de edad) que se han primovacunado y recibido una vacuna de refuerzo con Nimenrix.

En el grupo etario de 12 a 14 meses de edad que recibió 2 dosis de Nimenrix, con un intervalo de 2 meses, la primera y la segunda dosis se asociaron a una reactogenicidad local y sistémica similar.

Reacciones Adversas Localizadas y generales.

En todos los grupos etarios, se informaron reacciones adversas localizadas de dolor, enrojecimiento e inflamación en el lugar de la inyección con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En los grupos de lactantes y niños pequeños, se informaron reacciones adversas generalizadas de somnolencia, fiebre, irritabilidad/molestias y pérdida del apetito con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En un estudio separado para lactantes, 554 lactantes fueron preparados con 1 o 3 dosis de Nimenrix y 508 recibieron dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las reacciones adversas locales y generales en este estudio fueron similares en frecuencia al estudio más grande para lactantes.

En el grupo etario de 12-14 meses que recibió 2 dosis de Nimenrix suministradas con 2 meses de diferencia, la primera y la segunda dosis fueron asociadas con una reactogenicidad local y sistémica similar.

En un estudio clínico adicional de sujetos de la misma edad que se encontraban tanto saludables como en un riesgo alto de enfermedad meningocócica debido a asplenia funcional o anatómica (como aquellos con enfermedad de células falciformes), el perfil de seguridad de Nimenrix en niños y adolescentes en riesgo fue generalmente similar al observado en la población no asplénica.

El grupo etario de 2 a 5 años informó reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (irritabilidad, pérdida del apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos etarios de 6 a 10, 11 a 17 y ≥ 18 años de edad, se informaron reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

En un estudio clínico de sujetos de 11 a 25 años a los que se les administro conjuntamente con Nimenrix y Tdap o que se les administro las vacunas por separado, las reacciones locales (dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento e hinchazón) y reacciones generales (fatiga y cefalea) ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos y en los sujetos del análisis agrupado (muy frecuente). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) ocurrieron con mayor frecuencia (muy común) y la fiebre se produjo con menor frecuencia (común) en comparación con los sujetos en el análisis agrupado, pero ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administraron las vacunas y sujetos que recibieron las vacunas por separado en el estudio.

En un estudio clínico con sujetos femeninos de 9 a 25 años de edad, las reacciones locales (dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Nimenrix) y las reacciones generales (dolor de cabeza, fiebre y fatiga) ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administro Nimenrix, Tdap y HPV2 y en sujetos que recibieron Nimenrix solo, como lo hicieron en sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y mialgias ocurrieron con una frecuencia similar en los 2 grupos, pero con mayor frecuencia que en el análisis agrupado (muy común), al igual que la reacción general de erupción (común).

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia:

- Muy común $\geq 1/10$.
- Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$.
- Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.
- Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$.
- Muy rara $< 1/10.000$.
- Desconocida (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición.

Muy común: pérdida del apetito.

Trastornos Psiquiátricos.

Muy común: irritabilidad.
Poco común: insomnio, llanto.

Trastornos del Sistema Nervioso.
Muy común: somnolencia, dolor de cabeza.
Poco común: hipoestesia, mareos.

Trastornos Gastrointestinales.
Común: síntomas gastrointestinales (incluidos diarrea, vómitos y náuseas*).



Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo.
Poco común: prurito, erupción**.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo.
Poco común: mialgia, dolor en las extremidades.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.
Muy común: fiebre, inflamación, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga.
Común: hematoma en el lugar de la inyección*.
Poco común: malestar general, reacción en el lugar de la inyección (incluidos induración, prurito, calor, anestesia).

Datos Posteriores a la Comercialización.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.
Desconocida: inflamación extensa de la extremidad en el lugar de la inyección, asociada frecuentemente a un eritema, que algunas veces involucra la articulación adyacente o la inflamación de toda la extremidad en la que se administró la vacuna

*Náuseas y hematomas en el lugar de la inyección se producen con una frecuencia Poco común en lactantes.

**Erupción se produce con una frecuencia Común en lactantes.

No se informaron las reacciones adversas de dolor de cabeza, hipoestesia, mareos, prurito, mialgia, dolor en las extremidades y fatiga en el estudio clínico en lactantes.

Interacciones:

En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y *Haemophilus influenzae* de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.

Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o *Haemophilus influenzae* de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

En pacientes con edades entre 9 y 25 años Nimenrix puede ser administrado concomitantemente con vacuna bivalente del virus del papiloma humano [Tipo 16 y 18], (HPV2) recombinante.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA ≥ 8 por cada

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones más bajas de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Un mes después de la coadministración con toxoide tetánico combinado, toxoide reducido de difteria y vacuna contra tos ferina acelular, adsorbida (Tdap), en sujetos con edades de 9 a 25 años, se observaron GMC's menores para cada antígeno de tos ferina (toxoides tos ferina [PT], hemaglutinina filamentosa [FHA] y peractina [PRN]). Más del 98% de los sujetos tenían concentraciones de anti-PT, FHA o PRN por encima de los umbrales de corte de los ensayos. La relevancia clínica de estas observaciones es desconocida. No hubo un impacto de la coadministración en las respuestas inmunes a Nimenrix o los antígenos del tétano o difteria incluidos en Tdap.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección.

Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Posología.

Lactantes a partir de 6 semanas a menos de 6 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 3 dosis (0.5 ml cada una). La serie primaria para lactantes consiste en 2 dosis, con la primera dosis administrada a partir de las 6 semanas de edad y con un intervalo de 2 meses entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis (refuerzo) a los 12 meses de edad.

Lactantes no vacunados desde 6 meses a 12 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 2 dosis (0,5 ml cada una) con la primera dosis administrada a partir de los 6 meses de edad y la segunda dosis (refuerzo) recomendada a los 12 meses de edad con un intervalo mínimo de al menos 2 meses entre las dosis.

Individuos desde los 12 Meses de Edad.

Se debe administrar una dosis única de 0,5 ml.

Nimenrix puede administrarse como dosis de refuerzo a individuos que han recibido vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugadas o simples.

Nimenrix debe ser usado de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Individuos que posean condiciones subyacentes que los predispongan a infección meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como enfermedad de células falciformes) pueden recibir al menos una dosis de Nimenrix.

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. 2019015306 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 numeral 3.6.1, para 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
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201057374

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos del Auto No. 2019015306 emitido con base en el Acta No. 13 de 2019 numeral 3.6.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo A*

5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo C*

5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo W-135*

5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo Y*

*conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora 44 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis.

Contraindicaciones:

No se debe administrar Nimenrix a sujetos con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes contenidos en la vacuna.

Precauciones y advertencias:

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Nimenrix por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

Se considera una buena práctica clínica realizar, antes de la vacunación, una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a las vacunas anteriores y la posible aparición de reacciones adversas) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuada siempre deben estar disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco común tras la administración de la vacuna.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad Intercurrente.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Nimenrix se debe posponer en sujetos que sufran de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección leve, tal como un resfriado, no debería provocar el aplazamiento de la vacunación.

Síncope.

Se puede producir síncope (desmayo) después de cualquier vacunación, o incluso antes, como respuesta psicogénica a la inyección de la aguja. Es importante que los procedimientos estén establecidos para evitar lesiones producidas por los desmayos.

Trombocitopenia y Trastornos de la Coagulación.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Nimenrix se debe administrar con precaución en los individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación, ya que se puede producir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Inmunodeficiencia.

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Personas con ciertas deficiencias del complemento y personas que estén recibiendo tratamiento que inhiba la activación de la vía terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) se encuentran en un riesgo más alto de enfermedad invasiva causada por el *polisacárido Meningocócico* serogrupos A, C, W-135 e Y, incluso si ellos desarrollan anticuerpos después de la vacunación con Nimenrix.

Poblaciones especiales.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad de un número limitado de pacientes con mayor susceptibilidad de padecer una infección meningocócica debido a afecciones tales como asplenia funcional o anatómica (como enfermedad de células falciformes).

Protección contra la Enfermedad Meningocócica.

Nimenrix solamente conferirá protección contra los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. La vacuna no protegerá contra otros grupos de *Neisseria meningitidis*.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se produzca una respuesta inmune protectora en todas las vacunas.

Respuesta Inmune en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses.

Un mes posterior a la vacunación, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron respuestas de rSBA a los grupos A, C, W-135 e Y similares después de una dosis de Nimenrix o después de dos dosis de Nimenrix administradas con intervalos de dos meses. Un año después de la vacunación, las respuestas rSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares tanto en el grupo de una como en el de dos dosis.

Medido con un ensayo bactericida en suero utilizando complemento humano (hSBA), 1 mes después de la vacunación, las respuestas a los grupos W-135 e Y fueron menores después de una dosis única que después de 2 dosis administradas con dos meses de diferencia, mientras que las respuestas a los grupos A y C fueron similares



en los dos grupos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Si se espera que un niño pequeño tenga un riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 e Y, se puede considerar la administración de una segunda dosis después de un intervalo de 2 meses. En el año posterior a la vacunación, las respuestas de hSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares en los grupos de una y dos dosis.

Persistencia de Valores de Anticuerpos Bactericidas en Suero.

Se ha evaluado la persistencia de los anticuerpos hasta por 5 años después de la vacunación. Los estudios de persistencia con Nimenrix han demostrado una disminución de los valores de anticuerpos bactericidas en suero contra MenA cuando se utiliza complemento humano en el ensayo (hSBA). Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos de hSBA-MenA. Actualmente, existe información limitada disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo. Sin embargo, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo si se anticipa que un individuo pueda estar en un riesgo particular de exponerse a MenA y que haya recibido una dosis de Nimenrix hace aproximadamente más de un año.

Similar al comparador de MenC monovalente, se ha observado una disminución en los valores de anticuerpos con el paso del tiempo. Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos. Se puede considerar una dosis de refuerzo en individuos vacunados cuando niños que permanezcan en un alto riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 e Y.

Si bien Nimenrix contiene toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye la inmunización contra el tétanos.

Reacciones adversas:

Datos de Ensayos Clínicos.

El perfil de seguridad presentado en la tabla se basa en dos conjuntos de datos:

- Un análisis combinado en más de 9000 sujetos a partir de 1 año de edad, que han recibido una vacuna con 1 dosis de Nimenrix en estudios clínicos.
- Datos de aproximadamente 1000 lactantes (de 6 semanas a 12 meses de edad) que se han primovacunado y recibido una vacuna de refuerzo con Nimenrix.

En el grupo etario de 12 a 14 meses de edad que recibió 2 dosis de Nimenrix, con un intervalo de 2 meses, la primera y la segunda dosis se asociaron a una reactogenicidad local y sistémica similar.

Reacciones Adversas Localizadas y generales.

En todos los grupos etarios, se informaron reacciones adversas localizadas de dolor, enrojecimiento e inflamación en el lugar de la inyección con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En los grupos de lactantes y niños pequeños, se informaron reacciones adversas generalizadas de somnolencia, fiebre, irritabilidad/molestias y pérdida del apetito con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En un estudio separado para lactantes, 554 lactantes fueron preparados con 1 o 3 dosis de Nimenrix y 508 recibieron dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas locales y generales en este estudio fueron similares en frecuencia al estudio más grande para lactantes.

En el grupo etario de 12-14 meses que recibió 2 dosis de Nimenrix suministradas con 2 meses de diferencia, la primera y la segunda dosis fueron asociadas con una reactogenicidad local y sistémica similar.

En un estudio clínico adicional de sujetos de la misma edad que se encontraban tanto saludables como en un riesgo alto de enfermedad meningocócica debido a asplenia funcional o anatómica (como aquellos con enfermedad de células falciformes), el perfil de seguridad de Nimenrix en niños y adolescentes en riesgo fue generalmente similar al observado en la población no asplénica.

El grupo etario de 2 a 5 años informó reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (irritabilidad, pérdida del apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos etarios de 6 a 10, 11 a 17 y ≥ 18 años de edad, se informaron reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

En un estudio clínico de sujetos de 11 a 25 años a los que se les administro conjuntamente con Nimenrix y Tdap o que se les administro las vacunas por separado, las reacciones locales (dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento e hinchazón) y reacciones generales (fatiga y cefalea) ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos y en los sujetos del análisis agrupado (muy frecuente). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) ocurrieron con mayor frecuencia (muy común) y la fiebre se produjo con menor frecuencia (común) en comparación con los sujetos en el análisis agrupado, pero ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administraron las vacunas y sujetos que recibieron las vacunas por separado en el estudio.

En un estudio clínico con sujetos femeninos de 9 a 25 años de edad, las reacciones locales (dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Nimenrix) y las reacciones generales (dolor de cabeza, fiebre y fatiga) ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administro Nimenrix, Tdap y HPV2 y en sujetos que recibieron Nimenrix solo, como lo hicieron en sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y mialgias ocurrieron con una frecuencia similar en los 2 grupos, pero con mayor frecuencia que en el análisis agrupado (muy común), al igual que la reacción general de erupción (común).

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$.

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$.

Muy rara $< 1/10.000$.

Desconocida (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).



Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición.

Muy común: pérdida del apetito.

Trastornos Psiquiátricos.

Muy común: irritabilidad.

Poco común: insomnio, llanto.

Trastornos del Sistema Nervioso.

Muy común: somnolencia, dolor de cabeza.

Poco común: hipoestesia, mareos.

Trastornos Gastrointestinales.

Común: síntomas gastrointestinales (incluidos diarrea, vómitos y náuseas*).

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo.

Poco común: prurito, erupción.**

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo.

Poco común: mialgia, dolor en las extremidades.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Muy común: fiebre, inflamación, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga.

Común: hematoma en el lugar de la inyección*.

Poco común: malestar general, reacción en el lugar de la inyección (incluidos induración, prurito, calor, anestesia).

Datos Posteriores a la Comercialización.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Desconocida: inflamación extensa de la extremidad en el lugar de la inyección, asociada frecuentemente a un eritema, que algunas veces involucra la articulación adyacente o la inflamación de toda la extremidad en la que se administró la vacuna

***Náuseas y hematomas en el lugar de la inyección se producen con una frecuencia Poco común en lactantes.**

****Erupción se produce con una frecuencia Común en lactantes.**

No se informaron las reacciones adversas de dolor de cabeza, hipoestesia, mareos, prurito, mialgia, dolor en las extremidades y fatiga en el estudio clínico en lactantes.

Interacciones:

En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y Haemophilus influenzae de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.

Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.



Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o *Haemophilus influenzae* de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

En pacientes con edades entre 9 y 25 años Nimenrix puede ser administrado concomitantemente con vacuna bivalente del virus del papiloma humano [Tipo 16 y 18], (HPV2) recombinante.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA ≥ 8 por cada grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones más bajas de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Un mes después de la coadministración con toxoide tetánico combinado, toxoide reducido de difteria y vacuna contra tos ferina acelular, adsorbida (Tdap), en sujetos con edades de 9 a 25 años, se observaron GMC's menores para cada antígeno de tos ferina (toxoide tos ferina [PT], hemaglutinina filamentosa [FHA] y peractina [PRN]). Más del 98% de los sujetos tenían concentraciones de anti-PT, FHA o PRN por encima de los umbrales de corte de los ensayos. La relevancia clínica de estas observaciones es desconocida. No hubo un impacto de la coadministración en las respuestas inmunes a Nimenrix o los antígenos del tétano o difteria incluidos en Tdap.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección.

Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Posología.

Lactantes a partir de 6 semanas a menos de 6 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 3 dosis (0.5 ml cada una). La serie primaria para lactantes consiste en 2 dosis, con la primera dosis administrada a partir



de las 6 semanas de edad y con un intervalo de 2 meses entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis (refuerzo) a los 12 meses de edad.

Lactantes no vacunados desde 6 meses a 12 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 2 dosis (0,5 ml cada una) con la primera dosis administrada a partir de los 6 meses de edad y la segunda dosis (refuerzo) recomendada a los 12 meses de edad con un intervalo mínimo de al menos 2 meses entre las dosis.

Individuos desde los 12 Meses de Edad.

Se debe administrar una dosis única de 0,5 ml.

Nimenrix puede administrarse como dosis de refuerzo a individuos que han recibido vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugadas o simples.

Nimenrix debe ser usado de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

Poblaciones especiales

Individuos que posean condiciones subyacentes que los predispongan a infección meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como enfermedad de células falciformes) pueden recibir al menos una dosis de Nimenrix.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201057374.

En cuanto al plan de gestión de riesgos- PGR, la Sala recomienda aprobar la versión 8.2 del PGR del producto Nimenrix. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Por último, teniendo en cuenta que el producto se encuentra en proceso de renovación, y ha sido evaluado por el laboratorio del INVIMA a través del proceso de liberación y no se han evidenciado cambios en la consistencia lote a lote de los datos de los ensayos de descripción, pH y humedad en producto terminado, de acuerdo a lo requerido en la normatividad vigente, el interesado debe complementar en la solicitud del registro sanitario la información que solicita el laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías respecto a estas pruebas, lo cual se detallará en el Acto Administrativo.

3.6.3. Ig VENA 5 g/100 ml

Expediente : 19945796
Radicado : 20201056533
Fecha : 10/03/2020
Interesado : Kedrion S.A.S

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ig VENA se utiliza para:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
 - Inmunodeficiencia variable común
 - Inmunodeficiencia severa combinada
 - Síndrome de Wiskott Aldrich
 - Mieloma o leucemia linfocítica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) en adultos

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.

Precauciones y advertencias:

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

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

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación 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.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los



túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

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.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

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

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

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



casos de hipoglucemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

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

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

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

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

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

- Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.
- Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.
- Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.
- Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

- Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

- Náuseas
- Debilidad generalizada, fatiga, fiebre
- Dolor muscular
- Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- Meningitis no infecciosa
- Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos
- Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal
- Estado de confusión
- Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad
- Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón
- Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez
- Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos
- Vómito, diarrea, dolor abdominal
- Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva
- Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética
- Falla renal repentina
- Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general
- Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser mas susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.



Interacciones:

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

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

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

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

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglucemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglucemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte

Acta No. 13 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

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

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

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ig VENA es para niños y adultos

Posología

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

En el caso del tratamiento reconstitutivo puede que sea necesario personalizar la dosis para cada paciente en función de la farmacocinética y la respuesta clínica.

Las siguientes pautas posológicas se facilitan como referencia:

- Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

La pauta posológica debe lograr una concentración mínima de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de 4-6 g/l. Se necesitan de tres a seis meses tras el inicio del tratamiento para que se produzca el equilibrio.

La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg seguida de 0,2 g/kg como mínimo cada tres semanas. La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de 6 g/l es de aproximadamente 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de administración una vez alcanzado el equilibrio estacionario varía de 2 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se deben medir para ajustar la dosis y el intervalo de administración.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tratamiento reconstitutivo en caso de mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; tratamiento reconstitutivo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

- Púrpura trombocitopenia idiopática

Para tratar una crisis, se deben administrar 0,8-1,0 g/Kg el primer día. Esta dosis se puede repetir una vez al cabo de 3 días o bien se pueden administrar 0,4 g/Kg al día durante un periodo de dos a cinco días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

- Síndrome de Guillain Barre

0,4 g/kg/día durante un periodo de tres a siete días.

- Enfermedad de Kawasaki

Se deben administrar 1,6-2,0 g/Kg en dosis divididas durante un periodo de dos a cinco días o 2,0 g/Kg como dosis única. Los pacientes deben recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

- Miastenia grave

Se deben administrar 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos en las fases críticas no compensadas suficientemente por el tratamiento específico

- Alotrasplante de médula ósea

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal se puede utilizar como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de las infecciones y la profilaxis frente al rechazo inverso, la dosis se puede adaptar individualmente. La dosis inicial es por lo general de 0,5 g/Kg/semana y se empieza a administrar siete días antes del trasplante hasta tres meses después del trasplante.

En caso de observar una ausencia persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 0,5 g/Kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos vuelva a ser normal.

- Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg durante cuatro días consecutivos; se recomienda administrar la dosis inicial cada 3 – 4 semanas hasta que se logre el beneficio máximo.

Mantenimiento de la dosis: a definir por el médico tratante; se recomienda que una vez se logre el beneficio máximo, la dosis se reduzca y la frecuencia de administración se ajuste hasta que la dosis de mantenimiento efectiva más baja sea identificada.

La dosis inicial ha demostrado tolerancia por hasta 7 ciclos de tratamiento consecutivos realizados durante un período de 6 meses.

Las dosis recomendadas son resumidas en la siguiente tabla:

INDICACIÓN	Dosis	Frecuencia de inyecciones
Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia primaria.	Dosis inicial 0.4 -0.8 g/ Kg a partir de entonces	Cada 2 -4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4-6g/L.
Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia secundaria.	0.2 -0.8 g/ Kg	Cada 3 -4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4-6g/L.
Niños con SIDA	0.2 -0.4 g/ Kg	Cada 3 -4 semanas
Immunodulación		
Púrpura trombocitopenia idiopática	0.8- 1 g/kg o 0.4 g/kg/d	El día 1 con posibilidad de repetición después de 3 días. Durante 2 a 5 días Durante 3 a 7 días
Síndrome de Guillan Barre	0.4 g/kg/d	En varias dosis durante 2 a 5 días junto con ácido acetilsalicílico
Enfermedad de Kawasaki	1.6- 2 g/kg o 2 g/kg	En una dosis junto con ácido acetilsalicílico
Miastenia grave	0.4 g/kg/d	Durante 5 dias consecutivos en las fases críticas no compensadas suficientemente por el tratamiento específico
Alotrasplante de médula ósea:		
- Tratamiento de infecciones y profilaxis del rechazo inverso	0.5 g/kg	Cada semana desde el día 7 hasta tres meses después del trasplante.
- Ausencia persistente de producción de anticuerpos	0.5 g/Kg	Cada mes hasta recuperar el nivel normal de anticuerpos
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)*	- dosis inicial: 2 g/kg - dosis de mantenimiento	En 4 días consecutivos cada 3-4 semanas Ajustar de acuerdo con las necesidades del paciente, ver arriba

*La dosis se basa en la dosis utilizada en los estudios clínicos realizados con Ig VENA.



Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante Radicado No. 20201056533

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 dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Adicionalmente, una vez revisada la versión 3,3 del plan de gestión de riesgos-PGR Ig Vena, se evidencia que el PGR presentado indica que es para la Unión europea (EU RMP). De acuerdo a lo anterior se debe aclarar cuál es el plan de gestión de riesgos que se aplicará en Colombia, bien sea que se modifique el título o allegue un oficio en el que se aclara que este plan es válido para Colombia.

Así mismo, se le recuerda al interesado que debe diligenciar de manera completa el “Formato de presentación de solicitud unificada de evaluación farmacológica y registro sanitario o renovación para medicamentos biológicos - ASS-RSA-FM110”, lo anterior por cuanto la información referente al PGR incluida en dicho formato se encuentra inadecuadamente diligenciada en el ítem 7.3 Plan de farmacovigilancia.

La Sala le recuerda al interesado que las indicaciones y posología aprobadas para las IgGIV son las siguientes, por tanto, debe ajustarse a las mismas o presentar estudios clínicos que sustenten indicaciones adicionales.

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l:

-Síndrome de Wiskot-Aldrich

-Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano

-Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano

-Después de trasplante de médula ósea

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PCID).
- Neuropatía motora multifocal (NMM).

Posología:

Dosificación

Los tratamientos de reemplazo deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia.

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

Inmunodeficiencias secundarias

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

Acta No. 13 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

Síndrome de Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

Enfermedad de Kawasaki:

- Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 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 se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1 ^{er} día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días.
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días

Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos
	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Cada 2-4 semanas
	o	o
	2 g/kg	Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica
La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática
No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal
No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada
No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Para la primera infusión de IgGIV, la velocidad inicial de infusión debe estar entre 0,1 a 0,5 mg/kg/min, durante los primeros 30 minutos. Luego se puede incrementar a 0,4 mg/kg/min, siempre y cuando el paciente no experimente ninguna incomodidad. Se pueden hacer incrementos subsiguientes en la velocidad de infusión hasta un máximo de 6 a 8 mg/kg/min, siempre y cuando el preparado sea bien tolerado. La infusión se debe interrumpir inmediatamente si se presentan reacciones adversas. Una vez que los síntomas se calmen, se puede continuar la infusión, a una velocidad que sea mejor tolerada por el paciente. Cuando se hace la infusión a las velocidades indicadas, IgGIV es bien tolerado y es poco probable que cause reacciones adversas. Sin embargo, la primera infusión de IgGIV puede llevar a reacciones sistémicas, en pacientes agammaglobulinémicos o hipogammaglobulinémicos. Algunos de estos efectos pueden ocurrir como resultado de la reacción entre los anticuerpos administrados y los antígenos libres en la sangre y tejidos de receptores inmunodeficientes.

En consecuencia con lo anterior, debe allegar el inserto ajustado al presente concepto.

3.6.4. HYLASE DESSAU 150 U.I. POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION PARA ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20012313
Radicado : 20201037355
Fecha : 24/02/2020
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

Acta No. 13 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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
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

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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).

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 único 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 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 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 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.

3.6.5. BOOSTRIX® VACUNA ADSORBIDA DTPA

Expediente : 19904509
Radicado : 20201038191 / 20201048313 / 20201077488
Fecha : 24/04/2020
Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene:

Toxoide Diftérico no menos de 2UI
Toxoide Tetánico no menos de 20UI
Toxoide Pertussis 8 mcg
Hemaglutinina Filamentosa 8 mcg
Pertactina 2,5 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Boostrix está indicada para la vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétanos y la tos ferina en individuos desde los cuatro años de edad en adelante.

Contraindicaciones:

Boostrix no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas de la difteria, el tétanos o la tos ferina.

Boostrix está contraindicada si el sujeto ha padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente de la tos ferina. En estas circunstancias, deberá interrumpirse la vacunación contra la tos ferina y se deberá continuar con el ciclo de vacunación con vacunas contra la difteria y el tétanos.

Boostrix no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y/o el tétanos.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Boostrix debe posponerse en sujetos que padezcan un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación de la vacuna.

Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico.

Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:

- Temperatura mayor o igual que 40,0 °C durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;
- Llanto persistente e inconsolable de duración 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (Pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Boostrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con DTP no constituyen contraindicaciones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas DTPa y vacunas combinadas de DTPa.

Boostrix no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.



Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos obtenidos de ensayos clínicos en los que se administró Boostrix™ a 839 niños (de 4 a 9 años de edad) y 1931 adultos, adolescentes y niños (mayores de 10 años).

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Niños de 4 a 9 años de edad

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores

Trastornos metabólicos y de la nutrición

Frecuentes: anorexia

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia

Frecuentes: dolor de cabeza

Poco frecuentes: alteración de la atención

Trastornos oculares

Poco frecuentes: conjuntivitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómitos, trastornos gastrointestinales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción cutánea

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga

Frecuentes: fiebre $\geq 37,5$ °C (incluida fiebre > 39 °C)

Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de inyección (como induración), dolor

Adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores, faringitis

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: dolor de cabeza
Frecuentes: mareos
Poco frecuentes: síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: náuseas, trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: diarrea, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez musculoesquelética

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga, malestar general
Frecuentes: fiebre $\geq 37,5$ °C, reacciones en el lugar de inyección (como masa en el lugar de inyección y absceso estéril en el lugar de inyección)
Poco frecuentes: fiebre > 39 °C, enfermedad similar a la influenza, dolor

Reactogenicidad después de dosis repetida de Boostrix™

Los datos obtenidos de 146 sujetos sugieren que con la vacunación repetida conforme a un esquema de 0, 1, 6 meses en adultos (> 40 años de edad) ocurre un pequeño aumento de la reactogenicidad local (dolor, enrojecimiento, inflamación).

Los sujetos con primovacunación completa de 4 dosis de DTPw seguida por una dosis de Boostrix™ aproximadamente a los 10 años de edad mostraron un aumento de la reactogenicidad local después de una dosis de Boostrix™ adicional administrada 10 años después.

Datos de post-comercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Raras: angioedema

Trastornos del sistema inmunitario
Muy raras: reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides

Trastornos del sistema nervioso
Raras: convulsiones (con o sin fiebre)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Raras: urticaria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración
Raras: inflamación generalizada en el miembro donde se aplicó la vacuna, astenia

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Es improbable que el uso concomitante con otras vacunas inactivadas y con inmunoglobulina provoque interferencias con las respuestas inmunes.

Cuando se considere necesario, Boostrix puede administrarse simultáneamente con otras vacunas o inmunoglobulinas.

Si se administra Boostrix al mismo tiempo que otra vacuna o inmunoglobulina inyectable, los productos deben administrarse siempre en lugares diferentes.

Como en el caso de otras vacunas, es posible que en pacientes que estén siendo tratados con terapia de inmunosupresión o en pacientes con inmunodeficiencia no se obtenga una respuesta adecuada. En estos pacientes, cuando se necesite una vacuna del tétanos para una herida con posibilidad de infección de tétanos se empleará una vacuna sólo del tétanos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Se recomienda una sola dosis de 0,5 mL de la vacuna.

Boostrix™ puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido reducido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix™ puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos.

La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix™ puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales

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 GDS10/IP11 allegado mediante radicado No. 20201038191
- Información para prescribir versión GDS10/IP11 allegado mediante radicado No. 20201038191

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 dar

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cumplimiento a los requerimientos de calidad, laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. ACLARACIÓN DE INDICACIÓN DEL MEDICAMENTO FLEBOGAMMA

Radicado : 20201052709
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Salud Total

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la indicación del medicamento Flebogamma en lo relacionado a “reposición en inmunodeficiencia secundaria”, teniendo en cuenta que esta puede ser entendida como cualquier patología clínica que disminuya las defensas del paciente, y de acuerdo a la ficha original de AEMPS y de otras inmunoglobulinas del mercado esta condición está asociada solamente a mieloma o leucemia linfocítica crónica.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclarar al interesado que las indicaciones para las inmunoglobulinas humana normal para uso intravenoso son las siguientes:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l:
 - Síndrome de Wiskot-Aldrich
 - Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
 - Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
 - Después de trasplante de médula ósea

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PCID).
- Neuropatía motora multifocal (NMM).

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7.2. PEMBROLIZUMAB EN COMBINACIÓN CON AXITINIB Y AXITINIB

Radicado : 20201089813
Fecha : 19/05/2020
Interesado : MSD

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de los siguientes temas:

PEMBROLIZUMAB EN COMBINACIÓN CON AXITINIB

1. Para la aprobación de una nueva indicación de uso de dos medicamentos como terapia combinada, ¿es necesario que, en los registros sanitarios de los dos medicamentos, esté expresamente aprobado el uso combinado de los dos medicamentos?
2. En caso de que la respuesta a la anterior pregunta sea afirmativa, ¿cuáles son los criterios para otorgar la aprobación de la indicación en uno solo de los registros sanitarios y dejar el otro registro sanitario sin aprobación expresa de la misma indicación?
3. Cuando el Invima solo ha aprobado de manera expresa el uso combinado en el registro sanitario de uno de los dos medicamentos, al momento de realizar las actividades de promoción con el cuerpo médico que permite el artículo 79 del Decreto 677 de 1995, ¿se puede válidamente hacer mención de los dos medicamentos?

AXITINIB

1. Para los productos cuyo principio activo es Axitinib ¿Cuáles son las indicaciones o usos aprobados en los registros sanitario otorgados por el Invima?
2. ¿El uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, se encuentra aprobado en alguno de los registros sanitarios de medicamentos con principio activo axitinib?
3. ¿El uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, es un uso no incluido en el registro sanitario o una indicación no aprobada por el Invima para Axitinib?
4. Al momento de realizar las actividades de promoción con el cuerpo médico que permite el artículo 79 del Decreto 677 de 1995, ¿se puede válidamente hacer mención del uso de Axitinib en monoterapia o en combinación como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado?

CONCEPTO: Revisada la solicitud, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado a los conceptos emitidos en el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numerales 3.7.3, 3.7.6 y 3.7.7.

3.7.3. OPDIVO® 100MG/10ML

Expediente : 20091924
Radicado : 20191215249 / 20201045369
Fecha : 02/03/2020
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A / Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora

Composición: Cada 10mL contiene 100mg de Nivolumab

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

- Inserto para el usuario, versión Septiembre 2019.
- Información para el prescriptor, versión Septiembre 2019

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

Nueva posología:

Dosis recomendada para melanoma irresecable o metastásico Monoterapia:

La dosis recomendada de OPDIVO, como monoterapia es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

OPDIVO con ipilimumab:

La dosis recomendada de OPDIVO es de 1 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida de 3 mg/kg de ipilimumab administrado como infusión intravenosa durante 90 minutos, el mismo día, cada 3 semanas por un máximo de 4 dosis o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. Luego de completar 4 dosis de la combinación la dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de OPDIVO, es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para el tratamiento adyuvante del melanoma:

La dosis recomendada de OPDIVO es 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable por no más de 1 año.

Dosis recomendada para NSCLC:

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para RCC:

La dosis recomendada de OPDIVO como monoterapia es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Con ipilimumab:

La dosis recomendada de OPDIVO en combinación con ipilimumab es OPDIVO 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos, el

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Luego de completar 4 dosis de la combinación, la dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de OPDIVO, es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para SCCHN:

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis recomendada:
Las recomendaciones para modificar la dosis de OPDIVO se proporcionan en la Tabla 1. Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, si se suspende OPDIVO, también se debe suspender ipilimumab.

No hay modificaciones de dosis recomendadas para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales.

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para OPDIVO

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis
Colitis	Diarrea o colitis de Grado 2	Suspender la dosis ^a
	Diarrea o colitis de Grado 3	Suspender la dosis ^a cuando se administra como monoterapia Discontinuar permanentemente cuando se administra con ipilimumab
	Diarrea o colitis de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Neumonitis	Neumonitis de Grado 2	Suspender la dosis ^a
	Neumonitis de Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) más de 3 y hasta 5 veces el límite superior del rango normal (LSN) o bilirrubina total más de 1,5 y hasta 3 veces el LSN	Suspender la dosis ^a
	AST o ALT más de 5 veces el LSN o bilirrubina total más de 3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
Hipofisitis	Hipofisitis de Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^a
	Hipofisitis de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Insuficiencia adrenal	Insuficiencia adrenal de Grado 2	Suspender la dosis ^a
	Insuficiencia adrenal de Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Diabetes mellitus tipo 1	Hiper glucemia de Grado 3	Suspender la dosis ^a
	Hiper glucemia de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica más de 1,5 y hasta 6 veces el LSN	Suspender la dosis ^a
	Creatinina sérica más de 6 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
Dérmicos	Erupción de Grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Suspender la dosis ^a
	Erupción de Grado 4 o confirmación de SJS o TEN	Discontinuar permanentemente

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para OPDIVO		
Encefalitis	Signos o síntomas neurológicos moderados o severos de reciente aparición	Suspender la dosis ^a
	Encefalitis mediada por la respuesta inmune	Discontinuar permanentemente
Otras	Otras reacciones adversas de Grado 3	
	Primera ocurrencia	Suspender la dosis ^a
	Recurrencia de las mismas reacciones adversas de Grado 3	Discontinuar permanentemente
	Reacción adversa potencialmente mortal o de Grado 4	Discontinuar permanentemente
	Miocarditis de Grado 3	Discontinuar permanentemente
	Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente durante más de 12 semanas	Discontinuar permanentemente
	Reacciones adversas persistentes de Grado 2 o 3 que duran 12 semanas o más	Discontinuar permanentemente

* La toxicidad se calificó según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

* Reiniciar el tratamiento cuando la reacción adversa vuelva a Grado 0 o 1.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para usuario e información para prescriptor versión marzo de 2019.

3.7.4. OPDIVO® 40 mg/ 4mL

Expediente : 20108161
Radicado : 20191215260 / 20201045365
Fecha : 02/03/2020
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A / Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora

Composición: Cada 4mL contiene 40mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

- Inserto para el usuario, versión Septiembre 2019.
- Información para el prescriptor, versión Septiembre 2019

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

Nueva posología:

Dosis recomendada para melanoma irresecable o metastásico Monoterapia:

La dosis recomendada de OPDIVO, como monoterapia es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

OPDIVO con ipilimumab:



La dosis recomendada de OPDIVO es de 1 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida de 3 mg/kg de ipilimumab administrado como infusión intravenosa durante 90 minutos, el mismo día, cada 3 semanas por un máximo de 4 dosis o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. Luego de completar 4 dosis de la combinación la dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de OPDIVO, es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para el tratamiento adyuvante del melanoma:

La dosis recomendada de OPDIVO es 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable por no más de 1 año.

Dosis recomendada para NSCLC:

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para RCC:

La dosis recomendada de OPDIVO como monoterapia es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Con ipilimumab:

La dosis recomendada de OPDIVO en combinación con ipilimumab es OPDIVO 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos, el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Luego de completar 4 dosis de la combinación, la dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de OPDIVO, es de 3 mg/kg administrado en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para SCCHN:

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis recomendada:

Las recomendaciones para modificar la dosis de OPDIVO se proporcionan en la Tabla 1. Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, si se suspende OPDIVO, también se debe suspender ipilimumab.

No hay modificaciones de dosis recomendadas para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales.

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para OPDIVO

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis
Colitis	Diarrea o colitis de Grado 2	Suspender la dosis ^a
	Diarrea o colitis de Grado 3	Suspender la dosis ^a cuando se administra como monoterapia
		Discontinuar permanentemente cuando se administra con ipilimumab
	Diarrea o colitis de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Neumonitis	Neumonitis de Grado 2	Suspender la dosis ^a
	Neumonitis de Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) más de 3 y hasta 5 veces el límite superior del rango normal (<u>LSN</u>), o bilirrubina total más de 1,5 y hasta 3 veces el <u>LSN</u>	Suspender la dosis ^a
	AST o ALT más de 5 veces el <u>LSN</u> o bilirrubina total más de 3 veces el <u>LSN</u>	Discontinuar permanentemente
Hipofisitis	Hipofisitis de Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^a
	Hipofisitis de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Insuficiencia adrenal	Insuficiencia adrenal de Grado 2	Suspender la dosis ^a
	Insuficiencia adrenal de Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Diabetes mellitus tipo 1	Hiperglucemia de Grado 3	Suspender la dosis ^a
	Hiperglucemia de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica más de 1,5 y hasta 6 veces el <u>LSN</u>	Suspender la dosis ^a
	Creatinina sérica más de 6 veces el <u>LSN</u>	Discontinuar permanentemente
Dérmicos	Erupción de Grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Suspender la dosis ^a
	Erupción de Grado 4 o confirmación de SJS o TEN	Discontinuar permanentemente

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para OPDIVO		
Encefalitis	Signos o síntomas neurológicos moderados o severos de reciente aparición	Suspender la dosis ^a
	Encefalitis mediada por la respuesta inmune	Discontinuar permanentemente
Otras	Otras reacciones adversas de Grado 3	
	Primera ocurrencia	Suspender la dosis ^a
	Recurrencia de las mismas reacciones adversas de Grado 3	Discontinuar permanentemente
	Reacción adversa potencialmente mortal o de Grado 4	Discontinuar permanentemente
	Miocarditis de Grado 3	Discontinuar permanentemente
	Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente durante más de 12 semanas	Discontinuar permanentemente
	Reacciones adversas persistentes de Grado 2 o 3 que duran 12 semanas o más	Discontinuar permanentemente

* La toxicidad se calificó según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

* Reiniciar el tratamiento cuando la reacción adversa vuelva a Grado 0 o 1.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para usuario e información para prescriptor versión marzo de 2019.

3.7.5. XYNTHA® 250 UI
XYNTHA ® 500 UI
XYNTHA ® 1000 UI
XYNTHA® 2000 UI

Expediente : 20005015 / 20005016 / 20046518 / 20046519
Radicado : 20191241810 / 20191241812 / 20191241819 / 20191241821
Fecha : 05/12/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada vial contiene 250UI de Moroctocog Alfa (factor de coagulación VIII recombinante)
Cada vial contiene 500UI de Moroctocog Alfa (factor de coagulación VIII recombinante)
Cada vial contiene 1000 UI de Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)
Cada vial contiene2000 UI de Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada 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 contraindicaciones
- Modificación de posología
- Inserto para el usuario, versión Inserto e IPP basada en CDSv14.0+CDSv15.0 18 de Enero de 2019
- Información para el prescriptor, versión Inserto e IPP basada en CDSv14.0+CDSv15.0 18 de Enero de 2019

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

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Posología
- Inserto para el usuario, versión Inserto e IPP basada en CDSv14.0+CDSv15.0 18 de Enero de 2019
- Información para el prescriptor, versión Inserto e IPP basada en CDSv14.0+CDSv15.0 18 de Enero de 2019

Nuevas contraindicaciones:

XYNTHA® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

XYNTHA® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Nueva posología:

El tratamiento con XYNTHA® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

XYNTHA® puede utilizarse en adultos y niños. Ver también la Sección 4.2 Posología y Vía de Administración.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de XYNTHA® se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea que se utiliza para calibrar el estándar de potencia en el proceso de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Este método de asignación de potencia está diseñado para armonizar XYNTHA® con el control clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una fase. Con los productos del factor VIII recombinante, los controles clínicos que utilizan el ensayo cromogénico normalmente obtienen resultados que son mayores a los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una fase.

Los datos clínicos respaldan la utilización del ensayo de coagulación de una fase para controlar la terapia con XYNTHA®.

Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

Posología para Hemorragia y Cirugía

En caso de presentarse los siguientes eventos hemorrágicos, se debe mantener la actividad del factor VIII a los niveles plasmáticos o niveles superiores (en % del valor normal o en UI/dL) establecidos a continuación para el periodo de duración indicado.

Tipo de Hemorragia	Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de las Dosis (h) Duración de la Terapia (d)
Menor hemartrosis temprana, hemorragias de músculos superficiales o tejido blando y hemorragias orales	20-40	Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.
Moderada Hemorragia en los músculos. Traumatismo craneoencefálico leve. Operaciones menores que incluyen extracción de dientes. Hemorragias en la cavidad oral	30-60	Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente. Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora.
Mayor Hemorragia gastrointestinal. Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Operaciones mayores.	60-100	Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días.

Posología para Profilaxis

XYNTHA® se ha administrado profilácticamente en un estudio clínico principal en pacientes adolescentes y adultos con tratamiento previo a una dosis de 30 ± 5 UI/kg suministradas 3 veces a la semana.

Inhibidores

Los pacientes que utilizan terapia sustitutiva del factor VIII se deben controlar para determinar si se desarrollan inhibidores del factor VIII. En pacientes con inhibidores (en especial inhibidores de título alto, por encima de 5 unidades Bethesda (UB)/mL), es posible que la terapia con el factor VIII no sea eficaz, por lo que deberían considerarse otras opciones terapéuticas. Si los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor VIII no se obtienen o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, se deben realizar análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia. Ver también la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales y 4.8 Reacciones Adversas.

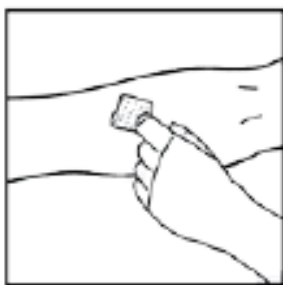


Administración

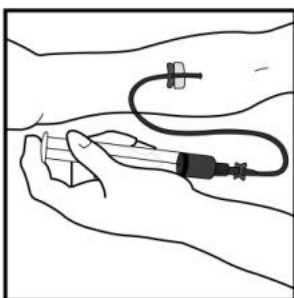
XYNTHA® Factor Antihemofílico (Recombinante), Libre de Plasma/Albúmina se administra por infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución del polvo liofilizado con la jeringa prellenada suministrada con diluyente (solución de Cloruro de Sodio 0,9%, 4 mL). Si la solución y el contenedor lo permiten, los medicamentos parenterales se deben inspeccionar antes de la administración para determinar la presencia de material particulado y decoloración.

XYNTHA® Factor Antihemofílico (Recombinante), Libre de Plasma/Albúmina se debe administrar utilizando el juego de infusión suministrado en este kit y la jeringa prellenada de diluyente suministrada o una única jeringa plástica desechable estéril. Adicionalmente, la solución se debe extraer del vial utilizando el adaptador de vial.

- 1. Conecte la jeringa al extremo del equipo de infusión suministrado.**
- 2. Coloque un torniquete y prepare el sitio de inyección limpiando bien la piel con una de las torundas de alcohol suministradas con el kit.**



- 3. Realice la venopunción como se lo indicó su médico. Inserte la aguja del equipo de infusión dentro de la vena como se lo indicó su médico y retire el torniquete. Remueva el aire presente en el equipo de infusión retrayendo la jeringa. El producto XYNTHA® reconstituido se debe inyectar vía intravenosa durante varios minutos. La tasa de administración se debe determinar de acuerdo con el nivel de comodidad del paciente.**



Luego de finalizar el tratamiento con XYNTHA®, retire el equipo de infusión y deséchelo.

Descarte toda la solución no utilizada, los viales vacíos, las agujas y jeringas utilizadas depositándolos dentro de un recipiente apropiado para eliminación de desechos que pueden hacer daño a los demás si no se manipulan adecuadamente.

Población Pediátrica

Se estudió la seguridad de XYNTHA® en niños y adolescentes tratados previamente (n= 18, de entre 12 y 16 años de edad en un estudio pivotal, y n= 49, de entre 7 y 16 años de edad en un estudio de respaldo). En un estudio pivotal, se compararon los

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



datos de eventos adversos de pacientes de ≤ 16 años con los datos de pacientes mayores de 16 años. Dieciocho (18) pacientes tenían ≤ 16 años y 76 tenían > 16 años. El grado de exposición fue similar en los pacientes en ambos grupos etarios. Los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron similares en severidad e incidencia en los dos grupos etarios.

XYNTHA® puede usarse de la misma forma como el producto predecesor ReFacto, dado que es comparable, en términos bioquímicos, con este y ha demostrado características farmacocinéticas similares. Se ha estudiado la seguridad y la eficacia del producto predecesor ReFacto en niños y adolescentes tratados previamente ($n = 31$, entre 5 - 18 años de edad) y en neonatos, lactantes y niños no tratados previamente ($n = 101$, edades < 1 a 52 meses). La información clínica derivada de los estudios completados con moroctocog alfa (AF-CC) en pacientes tratados previamente - PTP (ReFacto AF): $n = 37$, 18 pacientes < 6 y 19 pacientes entre 6 y < 12 años de edad; XYNTHA® $n = 51$, 46 pacientes < 6 y 5 pacientes entre 6 a < 16 años de edad) y pacientes no tratados previamente – PUP, por sus siglas en inglés (ReFacto AF: $n = 23$ pacientes, < 6 años de edad) demostró un perfil de seguridad similar al del producto predecesor de moroctocog alfa (ReFacto). Ver también la sección 5.2 Propiedades

Farmacocinéticas.

Población Anciana

Los estudios clínicos de XYNTHA® no incluyeron sujetos de 65 años de edad y mayores. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debería ser según cada paciente.

3.7.6. PANCREATINA

Radicado: 20201088593

Fecha: 18/05/2020

Interesado: Willow Pharma S.A.S / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, revisar y dar respuesta al Derecho de petición radicado por el interesado, referente a composiciones farmacéuticas con principio activo pancreatina.

- Con el fin de obtener registro sanitario en Colombia para un medicamento que contenga en su formulación como principio activo pancreatina como único agente terapéutico o en alguna de las posibles combinaciones incluidas en Normas Farmacológica ¿Es necesario dar cumplimiento a la normatividad nacional vigente aplicable a medicamentos biológicos? o por el contrario ¿dicho procedimiento se efectúa en función del cumplimiento de los requisitos mencionados para medicamentos de síntesis química tal como lo indica el decreto 677 de 1995?
- ¿Todas las composiciones farmacéuticas que contienen pancreatina como principio activo se clasifican como medicamentos de venta libre en Colombia?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la Pancreatina se enmarca entre la definición de productos Biológicos, por ser una sustancia activa obtenida a partir de fluidos, tejidos o células animales. Por lo anterior, es importante garantizar el uso de animales sanos, ausencia de agentes

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adventicios y virales, y contar con lugares autorizados para el proceso de obtención y producción.

Sin embargo, dado su historial de uso clínico y baja inmunogenicidad, la Sala considera que el producto no requiere de Evaluación Farmacológica para efectos de obtención del Registro Sanitario o su Renovación, excepto cuando se trate de una modificación de concentración, forma farmacéutica, indicación o posología.

Adicionalmente, la Sala considera que este tipo de productos no deben ser de venta libre.

3.7.7. NEVIOT

Radicado : 20201086696
Fecha : 12/05/2020
Interesado : Baker McKenzie

Composición:

Cada mL contiene 100mg de Cannabidiol [cristales puros, 98%]

Forma farmacéutica:

Solución Oral

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora información sobre las referencias bibliográficas de los productos de referencia que sirvieron de sustento a la aprobación en norma farmacológica de la siguiente forma:

Norma farmacológica: 19.9.0.0.N10 Cannabidiol [cristales puros, 98%] Solución Oral 100mg/1mL

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

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 HYQVIA 100 MG/ML

Expediente : 20091369
Radicado : 20191049155
Interesado : Takeda S.A. y Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Composición:

Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento sustitutivo en adultos (= 18 años) en síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia congénitas.
- inmunodeficiencia variable común.
- inmunodeficiencia combinada grave.

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Déficits de las subclases de iga con infecciones recurrentes.

Tratamiento de sustitución en adultos (= 18 años) en mielomas o leucemias linfocíticas crónicas con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de iga cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la iga.

Hipersensibilidad sistémica a la hialuronidasa o a hialuronidasa humana recombinante.

No debe administrarse de forma intravenosa.

Solicitud: Los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar si es procedente unificar la información del Acta No. 25 de 2015 SEMPB numeral 3.1.3.14, y el Acta No. 03 de 2017 SEMNNIMB numeral 3.1.3.19, y por ende indicaciones, precauciones, advertencias, interacciones, posología, grupo étnico, inserto, IPP y demás información farmacológica para el producto HyQvia, expediente 20091369. En caso contrario, se solicita se aclare cuáles son las indicaciones para el producto teniendo en cuenta que para la misma composición, concentración, forma farmacéutica y vía de administración posee dos evaluaciones farmacológicas diferentes en dos expedientes (20091369 y 20109713).

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 la información farmacológica del producto debe figurar así:

Indicaciones:

HyQvia es una inmunoglobulina con hialuronidasa humana recombinante indicada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (≥ 2 años de edad) con inmunodeficiencias primarias (IDP) asociadas con defectos en la inmunidad humoral, entre las que se incluyen inmunodeficiencia variable común (IDVC), agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, agammaglobulinemia congénita, síndrome de Wiskott-Aldrich e inmunodeficiencias combinadas graves, en mielomas o leucemias linfocíticas crónicas con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones:

- Historial de reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad sistémica severa a la inmunoglobulina (humana).
- Pacientes con deficiencia de IgA con anticuerpos contra IgA y antecedentes de hipersensibilidad.
- Hipersensibilidad sistémica conocida a la hialuronidasa o a la hialuronidasa humana recombinante de HyQvia.

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad severas, incluso en pacientes que han tolerado tratamientos previos con IgG. En caso de hipersensibilidad, debe suspenderse de inmediato la infusión de HyQvia e iniciar el tratamiento adecuado.

La infusión de inmunoglobulina al 10% (humana) de HyQvia contiene cantidades traza de IgA (concentración promedio de 37 $\mu\text{g/mL}$). Los pacientes con anticuerpos



contra la inmunoglobulina A (IgA) presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad potencialmente graves.

Disfunción/falla renal

Puede producirse disfunción/falla renal aguda, necrosis tubular aguda, nefropatía tubular proximal, nefrosis osmótica y muerte con el uso de producto de IgG administrados por vía intravenosa, especialmente con los que contienen sacarosa. HyQvia no contiene sacarosa. Se ha documentado disfunción/falla renal asociada con la infusión de inmunoglobulina al 10% (humana) administrada por vía intravenosa. Debe asegurarse que los pacientes no presentan hipovolemia antes de iniciar el tratamiento con HyQvia. En aquellos pacientes en riesgo de desarrollar disfunción renal debido a insuficiencia renal preexistente o a predisposición a la falla renal aguda (como diabetes mellitus, edad superior a 65 años, hipovolemia, sepsis, paraproteinemia o pacientes a quienes se les administren fármacos nefrotóxicos), debería supervisarse la función renal y considerar dosis más pequeñas y más frecuentes.

El monitoreo periódico de la función renal y del gasto urinario es especialmente importante en pacientes considerados como con mayor riesgo de desarrollar falla renal aguda. Deberá evaluarse la función renal, incluyendo una medición del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de la creatinina sérica, antes de la infusión inicial de HyQvia; y después a intervalos apropiados. En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender la administración de HyQvia.

Hiperproteinemia, aumento de la viscosidad sérica e hiponatremia

Se ha documentado hiperproteinemia, aumento de la viscosidad sérica e hiponatremia con los productos de IgG administrados por vía intravenosa. Es esencial distinguir la hiponatremia real de la pseudohiponatremia, la cual es temporal o causalmente relacionada con la hiperproteinemia con una disminución simultánea de la osmolaridad sérica calculada o con un hiato osmolar elevado. Esto es debido a que el tratamiento dirigido a reducir el agua libre en suero de pacientes con pseudohiponatremia puede causar una hipovolemia, un aumento adicional de la viscosidad sérica y una predisposición a eventos tromboembólicos.

Inmunogenicidad de la hialuronidasa humana recombinante (PH20)

El dieciocho por ciento (15/83.18%) de los sujetos a quienes se les administro HyQvia en los estudios clínicos desarrolló anticuerpos temporales a la hialuronidasa humana recombinante. Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos interactúen con la PH20, la cual se sabe que se expresa en el sistema reproductor del varón adulto. Se ignora la relevancia clínica.

Trombosis

Puede producirse trombosis después del tratamiento con productos de inmunoglobulina, incluyendo a HyQvia. Entre los factores de riesgo se incluyen edad avanzada, períodos prolongados de inmovilización, condiciones de hipercoagulación, historia de trombosis venosa o arterial, uso de estrógenos, catéteres vasculares permanentes, hiperviscosidad y factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, se puede producir trombosis en ausencia de factores de riesgo conocidos.

Debe tenerse en cuenta la valoración preliminar de la viscosidad de la sangre en pacientes en riesgo de hiperviscosidad, como aquellos con crio globulinas, quilomicronemia en ayunas / triacilglicérols (triglicéridos) notablemente altos o

Acta No. 13 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gammopatías monoclonales. En pacientes con riesgo de trombosis, HyQvia debería administrarse a la mínima velocidad de infusión y a la dosis mínima viable. Debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente antes de la administración. Debe monitorearse la aparición de signos y síntomas de trombosis y evaluarse la viscosidad de la sangre en pacientes en riesgo de hiperviscosidad.

Síndrome de Meningitis Aséptica (SMA)

Se han documentado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados con productos de IgA, incluyendo la infusión de inmunoglobulina al 10% (humana) administrada por vía intravenosa y subcutánea. La interrupción del tratamiento con IgG causa la remisión del AMS en varios días sin secuelas. El síndrome suele aparecer de unas horas a 2 días después del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, asociado más frecuentemente con la administración intravenosa de dosis altas (2 g/Kg) de IgG.

El AMS se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: dolor de cabeza severo, rigidez en la nuca, somnolencia, fiebre, fotofobia, movimientos oculares dolorosos, náusea y vómito. Los estudios de líquido cefalorraquídeo suelen ser positivos en pleocitosis hasta varios miles de células por mm³, principalmente en las series de granulocitos, y mostrar niveles altos de proteínas de hasta varios centenares de mg/dL, pero resultados negativos en el cultivo. Debe realizarse un examen neurológico exhaustivo en pacientes que exhiban dichos signos y síntomas, incluyendo estudios del líquido cefalorraquídeo, para descartar otras causas de meningitis.

Hemólisis

Los productos de IgG, incluyendo a HyQvia, contienen anticuerpos de grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir in vivo el recubrimiento de los glóbulos rojos con IgG. Estos anticuerpos pueden causar una reacción antiglobulina directa positiva y hemólisis. Se ha documentado hemólisis intravascular aguda posterior a la administración intravenosa de IgG, incluyendo la infusión de inmunoglobulina al 10% (humana) por vía intravenosa; y puede desarrollarse anemia hemolítica tardía debida al mayor secuestro de glóbulos rojos.

Deben monitorearse los signos y síntomas clínicos de hemólisis en los pacientes. En el caso de que se presenten signos y/o síntomas de hemólisis tras la infusión de HyQvia, deberán realizarse las correspondientes pruebas confirmatorias en laboratorio.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión (TRALI)

Puede producirse edema pulmonar no cardiogénico (o TRALI como se conoce por sus siglas en inglés) con la IgG administrada por vía intravenosa, y ha sido documentado con la infusión de inmunoglobulina al 10% (humana) administrada por vía intravenosa. La TRALI se caracteriza por dificultad respiratoria severa, edema pulmonar, hipoxemia, función ventricular izquierda normal y fiebre. Los síntomas suelen aparecer entre 1 y 6 horas después del tratamiento.

Debe monitorearse en los pacientes la presencia de reacciones adversas pulmonares. En caso de sospecha de TRALI, debe realizarse una evaluación -que incluya las pruebas correspondientes a la presencia de anticuerpos anti- neutrófilos y anti-HLA- tanto con el producto como con el suero del paciente. El TRALI puede tratarse con oxigenoterapia con el soporte ventilatorio adecuado.



Agentes infecciosos transmisibles

Dado que la infusión de inmunoglobulina al 10% (humana) de HyQvia está hecha de plasma humano, puede conllevar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, p.ej., virus, la variante del agente de la ECJ (vECJ) y teóricamente, el agente clásico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ). Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos. Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o de vECJ ha sido asociado con HyQvia.

TODAS las infecciones consideradas por un médico como posiblemente transmitidas por este producto deberán ser comunicadas por el médico o por otro profesional de la salud.

Interferencia con pruebas serológicas

Tras la infusión de IgG, el aumento temporal de varios anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede generar resultados positivos engañosos en las pruebas serológicas, con el potencial de interpretaciones erróneas. La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, como A, B, D puede interferir en algunas pruebas serológicas como la prueba de la antiglobulina (prueba de Coombs).

Propagación de infecciones localizadas

No infundir HyQvia en o cerca de una zona infectada o con inflamación aguda ya que se corre el riesgo de extender la infección localizada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas (RA) de HyQvia que se han notificado con más frecuencia, a una proporción de 0,203 por perfusión, fueron reacciones locales. Las RA adversas sistémicas notificadas con más frecuencia fueron cefalea, fatiga y pirexia. La mayoría de esas RA fueron de leves a moderadas.

Inmunoglobulina humana normal:

Pueden darse, de forma ocasional, reacciones adversas del tipo escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor moderado de la parte baja de la espalda.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una repentina bajada de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad a administraciones anteriores.

Se han observado casos transitorios de meningitis aséptica, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, en relación con la inmunoglobulina humana normal.

En raras ocasiones, se han observado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración IV y SC de productos de gammaglobulina.

Reacciones locales en el lugar de perfusión: hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, dolor local, picazón, hematomas y erupción.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales para productos de inmunoglobulina administrados de forma subcutánea en general, según el sistema

Acta No. 13 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA de clasificación de órganos (SOC) y término preferido en orden de gravedad:

- Trastornos del sistema inmunológico: Reacción de hipersensibilidad
- Trastornos del sistema nervioso: Parestesias, temblor
- Trastornos cardíacos: Taquicardia
- Trastornos vasculares: Rubefacción, palidez, frialdad periférica
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea
- Trastornos gastrointestinales: Parestesia oral
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Hinchazón de cara, urticaria, dermatitis alérgica, hiperhidrosis, prurito
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Dolor de espalda, rigidez musculoesquelética
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Malestar torácico, sensación de calor
- Exploraciones complementarias: Alanina aminotransferasa elevada

Hialuronidasa humana recombinante:

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante el uso post-comercialización de la hialuronidasa humana recombinante en formulaciones similares administradas de forma subcutánea para la dispersión y absorción de medicamentos o fluidos administrados de forma subcutánea han sido reacciones locales leves en la zona de inyección, como eritema y dolor. Se han notificado casos de edema con más frecuencia en asociación con la administración subcutánea de grandes cantidades de fluido.

Anticuerpos frente a la hialuronidasa humana recombinante:

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un estudio pivotal desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) al menos una vez durante el estudio clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la hialuronidasa humana recombinante. No se ha podido demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos anti-rHuPH20. No hubo ningún aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes que desarrollaron anticuerpos a la hialuronidasa humana recombinante.

La seguridad y tolerabilidad de HyQvia se evaluaron en un estudio en fase 3 en 83 pacientes con EIP (incluyendo 21 de entre 2 y 16 años) que recibieron perfusiones en intervalos de 3 a 4 semanas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las perfusiones) debido a la gran cantidad de volúmenes perfundidos, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de perfusión e hinchazón en la zona de perfusión.

Hubo dos casos de edema genital transitorio, uno considerado grave, que surgió debido a la difusión del medicamento desde el lugar de perfusión en el abdomen. No se observaron cambios en la piel que no se resolvieran durante el estudio clínico.

Población pediátrica:

HyQvia se evaluó en 21 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 4 y los 16 años (13 de entre 4 y <12 años y 8 de entre 12 y <16 años). Los resultados de

Acta No. 13 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los estudios indicaron perfiles de seguridad similares en pacientes adultos y pediátricos, como la naturaleza, frecuencia, gravedad o reversibilidad de las reacciones adversas.

Interacciones:

Vacunas elaboradas con virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulina puede afectar a la eficacia de las vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, como sarampión, rubeola, paperas y varicela, durante un periodo de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses. Tras a administración de este producto, debe dejarse un intervalo de 3 meses antes de administrar una vacuna elaborada con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, este periodo debe alargarse hasta 1 años. Por ello, deberá comprobarse el estado de los anticuerpos en pacientes que vayan a recibir la vacuna del sarampión.

Interferencia con pruebas serológicas:

Tras la inyección de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos de antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos (DAT, prueba de Coombs directa).

En la ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

Dosificación y grupo etario:

Posología y administración

Solo para uso subcutáneo

Posología

Inicio del tratamiento con HyQvia

- En pacientes tratados anteriormente con otro tratamiento de IgG, la primera dosis debe administrarse aproximadamente una semana después de la última infusión con el tratamiento previo.
- Debe aumentarse la dosis y la frecuencia de 1 dosis semanal a 3 ó 4 dosis a la semana (véase el programa de aumento gradual en la Tabla I).
- El ensayo clínico no evaluó iniciar el tratamiento con la dosis mensual total.

Tabla 1
Intervalos iniciales entre tratamientos/posología con programa de aumento gradual

Semana	Numero de la infusión	Intervalo entre dosis	Ejemplo con 30 gramos durante 4 semanas
1	1ª infusión	Dosis a 1 semana	7,5 gramos
2	2ª infusión	Dosis a 2 semanas	15 gramos
3	Sin infusión		
4	3ª infusión		22,5 gramos
5	Sin infusión		
6	Sin infusión		
7	4ª infusión (si fuese necesaria)	Dosis a 4 semanas	30 gramos

En pacientes que cambien desde un tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (humana): HyQvia debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el tratamiento previo con inmunoglobulina intravenosa, después del aumento gradual inicial de la dosis.

En pacientes a los que nunca se les administró tratamiento con IgG o que cambien desde un tratamiento con inmunoglobulina subcutánea (humana) [IGSC]: HyQvia debe administrarse entre 300 a 600 mg/kg en intervalos de 3 a 4 semanas, después del aumento gradual inicial de la dosis.

Individualización de la dosis
Si se administran con la misma dosis y frecuencia, los niveles séricos de IgG de HyQvia deberían ser comparables con los niveles séricos de la IgG obtenidos con el tratamiento intravenoso. En caso de que sea necesario ajustar la dosis, deberá calcularse la diferencia entre el nivel valle de IgG del paciente durante el tratamiento con HyQvia y el nivel valle de IgG durante el tratamiento intravenoso previo. Podrá hallar esta diferencia (en mg/mL) en las columnas de la Tabla 2, así como la cantidad correspondiente (en mL) en la que se deberá aumentar o reducir la dosis según el peso corporal del paciente y al cambio deseado en el nivel valle de IgG. Si el intervalo en la administración de HyQvia difiere al del tratamiento previo, ya fuera este intravenoso o subcutáneo, entonces no deberá emplearse la Tabla 2 y la dosis de HyQvia deberá ajustarse, si fuese necesario, basándose en la respuesta clínica.

Tabla 2
Individualización del volumen administrado por intervalo entre dosis para el cambio previsto en el nivel valle de IgG^a
Diferencia en los niveles valle de IgG

Peso corporal	100 mg/dL	200 mg/dL	300 mg/dL	400 mg/dL
10 kg	3mL	6mL	9mL	12mL
20 kg	6mL	12mL	18mL	24mL
30 kg	9mL	18mL	27mL	36mL
40 kg	12 mL	24mL	36mL	48 mL
50 kg	15 mL	30 mL	45 mL	61 mL
60 kg	18 mL	36 mL	55 mL	73 mL
70 kg	21 mL	42mL	64mL	85 mL
80 kg	24mL	48 mL	73 mL	97mL
90 kg	27mL	55 mL	82 mL	109 mL
100 kg	30mL	61 mL	91 mL	121 mL
110 kg	33 mL	67mL	100mL	133 mL
120 kg	36 mL	73 mL	109mL	145 mL
130 kg	39mL	79mL	118 mL	158 mL
140 kg	42mL	85mL	127 mL	170 mL

^a Obtenido aplicando una pendiente de 3,3 kg/dL
Acta No. 13 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ejemplo 1: un paciente con un peso corporal de 80 kg presenta un nivel valle de IgG de 800 mg/dL y el nivel valle de referencia es de 1000 mg/dL. La diferencia en el nivel valle es de 200 mg/dL (1000 mg/dL menos 800 mg/dL). La dosis de HyQvia debería aumentarse en 48 mL (4,8 gramos) por intervalo entre dosis.

Ejemplo 2: un paciente con un peso corporal de 60 kg presenta un nivel valle de IgG de 1000 mg/dL y el nivel valle de referencia es de 900 mg/dL. La diferencia en el nivel valle es de -100 mg/dL (900 mg/dL menos 1000 mg/dL). La dosis de HyQvia debería reducirse en 18 mL (1,8 gramos) por intervalo entre dosis.

HyQvia puede emplearse para administrar una dosis terapéutica completa en un sitio hasta cada cuatro semanas. El ajuste de la frecuencia y de la cantidad de sitios de infusión deberá realizarse teniendo en cuenta el volumen, el tiempo total de infusión y la tolerancia. Cuando sea necesario, debe ajustarse la frecuencia de forma tal que el paciente reciba semanalmente la misma dosis equivalente.

Ejemplo: al ajustar una dosis de 30 gramos administrada cada 3 semanas a administrar 40 gramos de HyQvia cada 4 semanas. Si se requiere un nivel valle mayor relativo al tratamiento intravenoso en intervalos de 3 ó 4 semanas, aumente la dosis o reduzca el intervalo entre dosis. Cuando el volumen de HyQvia sea superior a 600 mL, deberá evaluarse el uso de un segundo sitio de infusión o infundir a intervalos más cortos.

Si un paciente omite una dosis, deberá administrársele la dosis omitida lo antes posible y reanudar luego el tratamiento previsto, según proceda.

3.8.2. VARILRIX VACUNA

Expediente : 19989870
Radicado : 20181091863
Fecha : 03/01/2020
Interesado : Grupo De Registros Sanitarios Biológicos INVIMA

Composición: Cada dosis contiene no menos de 2000 unidades formadoras de placas (UFP) del virus atenuado de varicela zoster.

Solicitud: El Grupo de biológicos de la Dirección Registros Sanitarios solicita a la Sala que aclare si en la evaluación farmacológica aprobada mediante Acta No. 01 del 2019 numeral 3.6.7 fue tenida en cuenta la solicitud realizada por el usuario mediante alcance al radicado No. 20181104950 del 28/05/2018, en el mismo solicitan la modificación de la formula cuali-cuantitativa, donde excluyen el excipiente albumina sérica humana de la formulación del producto terminado.

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

3.8.3. VOSEVI®

Expediente : 20154103
Radicado : 20181233319 / 20191089034
Fecha : 14/05/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene:
100mg de Voxilaprevir + 100mg de Velpatasvir + 400mg de Sofosbuvir

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Solicitud: El Grupo de Apoyo solicita a la Sala que aclare los conceptos emitidos con relación a la declaración de nueva entidad química:

Acta No. 01 de 2019 numeral 3.1.1.4
Acta No. 13 de 2019 numeral 3.1.1.6.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6.

3.8.4. SPINRAZA 12 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado: 20201087370
Fecha: 14/05/2020
Interesado: BIIB Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en el Acta No. 04 de 2020 numeral 3.8.4 SEMNNIMB, en el sentido que se responda puntualmente a la petición de remoción de dichas restricciones clínicas.

- La pertinencia de mantener la indicación limitada pacientes tipo I menores de 6 meses.
- La pertinencia de mantener la indicación limitada en pacientes tipo II y III con escala hammersmith entre 10 y 54 puntos.

Además, el interesado solicita que bajo el marco de la presente aclaración se comuniquen explícitamente la indicación que la comisión revisora consideraría apta para su aprobación, para proceder a modificar de forma exacta nuestros documentos de IPP e inserto que también se encuentran sujetos a aprobación bajo el presente trámite de actualización de indicaciones.

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

3.8.5. SOMASTATINA

Radicado: 20203003621 / 20203003622
Fecha: 06/05/2020
Interesado: Medilaser® Clínica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente al siguiente tema:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Actualmente en nuestra institución se han presentado glosas por el uso del medicamento Somatostatina en los pacientes con diagnósticos de fístulas intestinales, ya que el medicamento no cumple con las indicaciones terapéuticas de uso aprobadas por INVIMA en el registro sanitario:

INDICACIONES: *Tratamiento de fístulas intestinales pancreáticas, tratamiento sintomático de la excesiva secreción de los tumores del sistema endocrino del aparato gastrointestinal, tratamiento de la hemorragia aguda severa, resultados de úlceras gástricas y duodenales o gastritis hemorrágica y varices en el esófago reconocidas en la endoscopia.*

Se consulta con los cirujanos generales y hepatobiliares de la institución, los cuales indican que el páncreas es un órgano que hace parte del tracto digestivo y es aparte del intestino, el intestino es completamente diferente al páncreas. Por lo cual sugieren revisar la indicación.

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.

Siendo las 16:00 del día 24 de julio de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ
VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL Miembro SEMNNIMB	KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ Miembro SEMNNIMB
JUDY HASLEIDY MARTINEZ MARTINEZ Miembro SEMNNIMB	CRISTIAN GÓMEZ DELGADILLO Miembro SEMNNIMB
CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO Miembro SEMNNIMB	ADRIANA MAGALLY MONSALVE ARIAS Miembro SEMNNIMB
PAULA CATHERINE LEAL ROJAS Miembro SEMNNIMB	LEIA ESTHER HIDALGO URREA Secretaria SEMNNIMB
JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos Presidente SEMNNIMB	