



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 12 DE 2018

SESIÓN ORDINARIA

10, 11, 12 y 13 DE SEPTIEMBRE DE 2018

1. TEMAS A TRATAR

- 3.1.1 Moléculas nuevas**
- 3.1.2 Modificación de Indicaciones**

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

- 3.2.1 Moléculas nuevas**
- 3.2.2 Moléculas competidoras (Registro Sanitario Nuevo)**
- 3.2.3 Renovaciones**
- 3.2.4 Modificación de indicaciones**
- 3.2.6 Nueva forma farmacéutica**
- 3.2.8 Modificación de dosificación**

- 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
- 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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



Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Angélica Ginneth Fula Arguello
Johanna Andrea García Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramírez Pedreros
Mayra Alejandra Gómez Leal
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 09 de 2018 SEMNNIMB

Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1. KINALTA®

Expediente : 20136545
Radicado : 2017164136 / 20181120650
Fecha : 18/06/2018
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 125mg de Icotinib Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas



Indicaciones: Para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), localmente avanzado con mutaciones sensibles del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o metastásico.

Icotinib también puede ser usado para el tratamiento de CPCNP metastásico en pacientes que han recibido al menos una quimioterapia previa fallida. Por quimioterapia previa se entienden aquellos esquemas de quimioterapia combinada que incluyan el uso de un platino.

Para el tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado, con mutación EGFR y metástasis cerebral.

Contraindicaciones: Reacción conocida de hipersensibilidad severa al Icotinib.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018022776 del 29 de Mayo de 2018, para que se modifique la indicación de Icotinib de la siguiente manera:

Para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), localmente avanzado o metastásico (incluida la cerebral) con mutaciones sensibles (deleción exón 19 y sustitución exón 21), del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) con o sin tratamiento previo.

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico que hayan recibido al menos una quimioterapia previa fallida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la indicación “Para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico que hayan recibido al menos una quimioterapia previa fallida.”, no se allega información suficiente para concluir sobre el beneficio en los pacientes sin la mutación.

La Sala, recomienda aprobar la indicación únicamente así:

Indicaciones: Como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), localmente avanzado o metastásico





(incluida la cerebral) con mutaciones sensibles (deleción exon 19 y sustitución exon 21) del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

3.1.1.2. CEVIMELINA CLORHIDRATO

Expediente : 20127530
Radicado : 2017067913 / 2017144377 / 20181122331
Fecha : 19/06/2018
Interesado : The Labs S.A.S

Composición:
Cada cápsula contiene 30mg de Cevimelina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones:

- Tratamiento de los síntomas de boca seca y ojo seco en pacientes con síndrome de Sjögren.
- Tratamiento de los pacientes con boca seca (Xerostomía) secundaria a radioterapia por cáncer de cabeza y/o cuello

Contraindicaciones: Cevimelina está contraindicada en pacientes con asma no controlada, hipersensibilidad conocida a cevimelina, y cuando la miosis es indeseable, por ejemplo, en la iritis aguda y en el glaucoma de ángulo estrecho. Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

- La toxicidad se caracteriza por exageración de efectos parasimpatomiméticos que pueden incluir: dolor de cabeza, alteración visual, lagrimeo, sudoración, dificultad respiratoria, espasmo gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarrea, bloqueo auriculoventricular, taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión, shock, confusión mental, arritmia cardíaca y temblores.
- Administrar con precaución a pacientes con antecedentes de nefrolitiasis o coleditiasis. Las contracciones de la vesícula biliar o del músculo liso biliar podrían precipitar colecistitis, colangitis y obstrucción biliar. Un aumento en el tono del músculo liso ureteral podría teóricamente precipitar cólico renal o reflujo ureteral en pacientes con nefrolitiasis.

Reacciones Adversas:



En estudios de seguridad en pacientes con xerostomía secundaria a radioterapia por cáncer de cabeza y/o cuello, cevimelina se administró a 274 pacientes en dos estudios de un total de 570 pacientes enrolados. El efecto adverso relacionado más frecuente con el tratamiento fue incremento de la sudoración, que se reportó en un 18-19%. La incidencia de los efectos adversos en ambos estudios fue de 41.6% vs. 17.4 de placebo y de 38 vs. 18.6% de placebo, respectivamente. La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada. Los efectos adversos que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes, fueron: dolor de cabeza, fatiga, aumento de la sudoración, eventos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea dispepsia, náusea, estreñimiento, ERGE, infecciones de VRS, rinitis, otros como mareo.

Cevimelina se administró a 1.777 pacientes durante ensayos clínicos en todo el mundo, incluyendo pacientes con síndrome de Sjögren y pacientes con otras condiciones.

En los estudios controlados con placebo en pacientes con síndrome de Sjögren en EE.UU., 320 pacientes recibieron cevimelina a dosis de 15 mg tid a 60 mg tid, de los cuales el 93% eran mujeres y el 7% hombres.

La distribución demográfica fue de 90% caucásicos, 5% hispanos, 3% afroamericanos y 2% de otras etnias. En estos estudios, el 14,6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con cevimelina debido a eventos adversos.

Los siguientes eventos fueron reportados en pacientes con síndrome de Sjögren en la incidencia de <3% y ≥1%:

Estreñimiento, temblores, visión anormal, hipertensión, edema periférico, dolor de pecho, mialgia, fiebre, anorexia, dolor en los ojos, la boca dolor de oído, seca, vértigo, dolor de la glándula salival, prurito, síntomas similares a la influenza, infección ocular, dolor postoperatorio, vaginitis, trastorno de la piel, depresión, hipo, hiporreflexia, infección por hongos, sialadenitis, otitis media, erupción eritematosa, neumonía, edema, agrandamiento de las glándulas salivales, alergia, reflujo gastroesofágico, anomalía ocular, migraña, trastornos dentales, epistaxis, flatulencia, dolor de muelas, estomatitis ulcerativa, anemia, hipoestesia, cistitis, calambres en las piernas, absceso, eructos, moniliasis, palpitaciones, aumento de la amilasa, xeroftalmía, reacción alérgica.

Los siguientes eventos fueron reportados raramente en pacientes tratados con síndrome de Sjögren (<1%): Se desconoce la relación causal.

Trastornos del organismo como un todo: alergia agravada, dolor en el pecho precordial, llanto anormal, hematoma, dolor en las piernas, edema, edema periorbital, el trauma del dolor se activa, palidez, cambió la sensación de temperatura, disminución de peso, aumento de peso, asfixia, edema bucal, síncope, malestar, Edema facial, dolor en el pecho subesternal.

Trastornos cardiovasculares: ECG anormal, trastorno cardíaco, soplo cardíaco, empeoramiento de la hipertensión, hipotensión, arritmia, extrasístoles, inversión de la onda T, taquicardia, taquicardia supraventricular, angina de pecho, infarto de miocardio, pericarditis, embolia pulmonar, isquemia periférica, flebitis superficial, púrpura, profundas Tromboflebitis, trastorno vascular, vasculitis, hypertension.

Enfermedades del Aparato Digestivo: apendicitis, aumento del apetito, colitis ulcerosa, diverticulitis, duodenitis, disfagia, enterocolitis, úlcera gástrica, gastritis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, gingivitis, glositis, hemorragia rectal, hemorroides, íleo, síndrome del intestino irritable, melena, mucositis, estenosis esofágica, esofagitis, hemorragia oral, úlcera péptica, destrucción periodontal, estomatitis, tenesmo, decoloración de la lengua, trastorno de la lengua, lengua geográfica, ulceración de la lengua, caries dental.

Trastornos endocrinos: Aumento de los glucocorticoides, bocio, hipotiroidismo.

Trastornos hematológicos: púrpura trombocitopénica, trombocitemia, trombocitopenia, anemia hipocrómica, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, leucocitosis, linfadenopatía cervical, linfadenopatía

Trastornos hepatobiliares: colelitiasis, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hepatitis viral, aumento de aminotransferasas (ALT, AST).

Trastornos metabólicos y nutricionales: deshidratación, diabetes mellitus, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, sed.

Trastornos musculoesqueléticos: artritis, artritis agravada, la artropatía, la cabeza femoral avascular necrosis, trastorno óseo, bursitis, costocondritis, fascitis plantar, debilidad muscular, osteomielitis, osteoporosis, sinovitis, tendinitis, tenosinovitis.

Neoplasias: carcinoma de células basales, carcinoma escamoso



Trastornos de sistema nervioso: síndrome del túnel carpiano, coma, coordinación anormal, disestesia, discinesia, disfonía, esclerosis múltiple agravado, contracciones musculares involuntarias, neuralgia, neuropatía, parestesia, trastorno del habla, agitación, confusión, despersonalización, depresión agravado, sueños anormales, labilidad emocional, Reacción maníaca, paroniria, somnolencia, pensamiento anormal, hipercinesia, alucinación

Trastornos diversos: caída, intoxicaciones alimentarias, golpe de calor, luxación de la articulación, la hemorragia post-operatorio

Trastornos de defensas: celulitis, herpes simple, herpes zoster, infección bacteriana, infección viral, moniliasis genital, sepsis

Trastornos respiratorios: asma, broncoespasmo, enfermedad obstructiva crónica de vías respiratorias, disnea, hemoptisis, laringitis, úlcera nasal, derrame pleural, pleuresía, congestión pulmonar, fibrosis pulmonar, trastorno respiratorio.

Enfermedades reumatológicas: artritis reumatoide agravada, erupción lupus eritematoso sistémico, síndrome de lupus eritematoso

Trastornos de Piel y apéndices cutáneos: acné, alopecia, quemadura, dermatitis, dermatitis de contacto, dermatitis liquenoide, eczema, furunculosis, hiperqueratosis, liquen plano, decoloración de uñas, alteración de uñas, oniquia, onicomycosis, paroniquia, reacción de fotosensibilidad, rosácea, esclerodermia, seborrea, decoloración, piel seca, exfoliación de la piel, hipertrofia de la piel, ulceración de la piel, urticaria, verruga, erupción ampollosa, piel fría y húmeda.

Trastornos de Órganos de los sentidos: sordera, tinnitus, disminución de la audición, el mareo por movimiento, parosmia, alteración del gusto, blefaritis, cataratas, opacidad corneal, ulceración de la córnea, diplopía, glaucoma, hemorragia ocular de la cámara anterior, queratitis, queratoconjuntivitis, midriasis, miopía, fotopsia, depósitos de la retina, trastornos retinales, escleritis, desprendimiento vítreo.

Trastornos urogenitales: epididimitis, trastorno prostático, la función sexual anormal, amenorrea, neoplasias de mama femenino, neoplasia maligna de mama femenina, dolor de pecho en mujer, citología positiva, dismenorrea, trastorno de endometrio, sangrado intermenstrual, leucorrea, menorragia, trastornos menstruales, quistes ováricos, prurito genital, hemorragia uterina, hemorragia vaginal, vaginitis atrofica, albuminuria, molestias en la vejiga, aumento del nitrógeno ureico en la sangre, disuria, hematuria, trastornos de la micción, nefrosis, nocturia, aumento de nitrógeno no proteico, pielonefritis, cálculo renal, función renal anormal, dolor renal, disuria,





trastorno uretral, anormalidades de orina, incontinencia urinaria, disminución de flujo de orina, piuria. En un sujeto con LES al recibir concomitante múltiples fármacos, se observó un nivel elevado de ALT luego de la cuarta semana de tratamiento con cevimeлина. En otros dos sujetos que recibieron cevimeлина en los ensayos clínicos, se observaron niveles altos de AST. La importancia de estos hallazgos es desconocida.

Otros eventos adversos (relación desconocida) ocurridos en otros estudios clínicos (población de pacientes diferente de los pacientes con síndrome de Sjögren) son los siguientes:

Síndrome colinérgico, fluctuación de la presión arterial, cardiomegalia, hipotensión postural, afasia, convulsiones, marcha anormal, hiperestesia, parálisis, función sexual anormal, agrandamiento del abdomen, cambios en los hábitos intestinales, hiperplasia de las encías, obstrucción intestinal, bloqueo de rama, aumento de la creatina fosfocinasa, anormalidades electrolíticas, glucosuria, gota, hiperpotasemia, hiperproteinemia, aumento de deshidrogenasa láctica (LDH), aumento de fosfatasa alcalina, falta de crecimiento, anormalidades plaquetarias, reacción agresiva, amnesia, apatía, delirio, delirio, demencia, alucinaciones, impotencia, neurosis, reacción paranoide, trastornos de la personalidad, hiperhemoglobinemias, apnea, atelectasia, bostezos, oliguria, retención urinaria, distensión venosa, linfocitosis.

Eventos adversos Post-comercialización: colecistitis

Interacciones:

Cevimeлина debe administrarse con precaución a los pacientes que toman antagonistas beta-adrenérgicos, debido a la posibilidad de trastornos de la conducción.

Los fármacos con efectos parasimpaticomiméticos administrados concurrentemente con cevimeлина se puede esperar a tener efectos aditivos. Cevimeлина podría interferir con los efectos antimuscarínicos deseables de los fármacos utilizados concomitantemente.

Los fármacos que inhiben CYP2D6 y CYP3A3 / 4 también inhiben el metabolismo de cevimeлина.

Cevimeлина debe usarse con precaución en individuos conocidos o sospechosos de ser deficientes en la actividad de CYP2D6, basándose en la experiencia previa, ya que pueden estar en un mayor riesgo de eventos adversos.

En un estudio in vitro, el citocromo P450 isoenzimas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 no fueron inhibidas por la exposición a cevimeлина.





Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis recomendada es de 30 mg tres veces al día. No hay suficiente información de seguridad para soportar dosis mayores de 30 mg tid

Condición de venta: Venta con fórmula médica y uso institucional

Historial comercial: No reporta

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018016312, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 01 de 2018 Segunda Parte, numeral 3.1.1.3., por tanto la Sala recomienda negar el producto de la referencia., por cuanto no presentó el estudio con comparador activo fase III con una muestra y duración suficiente que demuestre el beneficio.

Cuando se trate de medicamento multifuente de una molécula nueva, la Sala llama la atención sobre la necesidad de presentar estudios de Bioequivalencia in vivo o in vitro dependiendo de su clasificación biofarmacéutica y las características del producto.

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

Expediente : 20133655
Radicado : 2017133582 / 20181009042 / 20181137499
Fecha : 10/07/2018
Interesado : Pfizer S.A.S

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

Forma farmacéutica: Polvo para solución para infusión



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

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

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

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

Hipersensibilidad a las cefalosporinas.

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

Precauciones y advertencias:

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

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

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

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





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

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

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

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

Interacciones:

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

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

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

In vitro, Avibactam es un sustrato de los transportadores OAT1 y OAT3 que podrían contribuir a la captación activa desde el compartimiento de sangre y, de esta manera, su excreción. El probenecid (un potente inhibidor de OAT) inhibe esta absorción en un 56% a 70% in vitro y, por tanto, tiene el potencial de alterar la eliminación de avibactam cuando es administrado concomitantemente puesto que un estudio de





interacción clínica de avibactam y probenecid no se ha llevado a cabo, no se recomienda la co-dosificación de avibactam con probenecid.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

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

Duración del tratamiento

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales



Pacientes de la tercera edad

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Tabla 2 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal*

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

^a La depuración de creatinina es calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

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

* Las recomendaciones de dosis se basan en el modelo Farmacocinético.

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

Hemodiálisis

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

Hemofiltración





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

Diálisis peritoneal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes pediátricos

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

Método de administración

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

Constitución y compatibilidad

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

Condición de venta:

Historial comercial:

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora presenta respuesta la Auto No. 2018007497 Acta No. 04 de 2018, numeral 3.1.1.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017133582
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017133582





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2.,, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

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

- Infección intra-abdominal complicada (IIAc). Utilizar en combinación con metronidazol
- Infección del tracto urinario complicada, incluyendo pielonefritis (ITUc)
- Neumonía adquirida en el hospital (NHA), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV)

Se deben considerar disposiciones oficiales relativas al uso adecuado de agentes antibacterianos.

En cuanto a la “Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas”, se niega por cuanto el interesado allega soportes teóricos sin que se presente información clínica que respalde esta indicación.

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

Hipersensibilidad a las cefalosporinas.

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

Precauciones y advertencias:

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

Es importante considerar colitis y colitis pseudo-membranosa asociadas a agentes antibacterianos en pacientes que presentan diarrea durante o después



de la administración de Zavicefta®. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta® y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*.

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

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

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

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

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

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

Interacciones:

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

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





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

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

Dosificación y Grupo etario:

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

Duración del tratamiento

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

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intra-abdominal complicada (IIAc)	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis	5-10 días ¹
Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilador.	7-14 días



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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Tabla 2 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal*

Depuración de creatinina estimada (mL/min) ^a	Régimen de dosificación recomendado de ceftazidima/avibactam	Tiempo de infusión (horas)	Frecuencia de dosificación (por hora)
50-31	1000 mg/250 mg	2	Cada 8 horas



30-16	750 mg/187.5 mg	2	Cada 12 horas
15 a 6	750 mg/187.5 mg ^b	2	Cada 24 horas
<6	750 mg/187.5 mg ^b	2	Cada 48 horas

^a La depuración de creatinina es calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

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

* Las recomendaciones de dosis se basan en el modelo Farmacocinético.

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

Hemodiálisis

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

Hemofiltración

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

Diálisis peritoneal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes pediátricos

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

Método de administración





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

Constitución y compatibilidad

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

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo avibactam es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

Se recuerda al interesado, allegar al invima el resultado de los estudios prospectivos poscomercialización que se realicen en la población colombiana, especialmente en lo referente a resistencia bacteriana y probable disminución de la susceptibilidad a Zavicefta.

El plan de gestión del riesgo (PGR) se recomienda aprobar para su aplicación en las indicaciones aprobadas. Una vez comercializado el producto allegar al grupo de farmacovigilancia del Invima el resultado de los estudios prospectivos que se realicen en la población colombiana, especialmente en lo referente a resistencia bacteriana y probable disminución de la susceptibilidad a zavicefta.

Norma farmacológica: 4.1.1.1.N60

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



**3.1.1.4. XIDROPA® 100mg
XIDROPA® 300mg**

Expediente : 20136468
Radicado : 2017163428 / 20181123703
Fecha : 20/06/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:
Cada cápsula contiene 100mg de Droxidopa
Cada cápsula contiene 300mg de Droxidopa

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Xidropa está indicado para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática, que produce mareos ortostáticos, sensación de desvanecimiento severos, causada por disautonomías primarias, como: enfermedad de Parkinson, atrofia multi-sistémica y falla autonómica pura, adicionalmente en deficiencia de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, y neuropatía autonómica no diabética. Se recomienda en pacientes quienes los cuidados clínicos estándar, incluyendo tratamiento no farmacológico (uso de medidas de soporte), expansión de fluidos, y cambios en el estilo de vida, no han sido exitosos

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a droxidopa o a cualquier componente de su formulación.

Precauciones y advertencias:

Antes de tomar Xidropa®,

- Informe a su médico si es alérgico a la Droxidopa, o a cualquiera de los componentes que contiene Xidropa®.
- Informe a su médico si tiene problemas de hipertensión, cardiopatía isquémica, arritmia o falla cardíaca.
- Se recomienda monitorizar de la presión arterial al tomar Xidropa®
- Droxidopa puede causar o exacerbar la hipertensión arterial sistémica al acostarse boca arriba (decúbito supino), de tal manera que se aconseja que eleve la cabecera de la cama, o coloque varias almohadas cuando descansen o duerman. En caso de duda, se recomienda monitorizar la presión arterial en posición supina antes y durante el tratamiento de Xidropa® y especialmente cuando el médico tratante le aumente la dosis.





- Reduzca o suspenda droxidopa si persiste la hipertensión en decúbito supino. La presión arterial debe controlarse, tanto en decúbito supino como en la posición recomendada para dormir con almohadas.
- La última dosis del día de Xidropa de ser administrada al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.
- Asegúrese de mencionar a su médico si utiliza medicamentos como carbidopa, Inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos, triptanos, Agonistas del Receptor de Serotonina o Linezolid.
- Droxidopa se utiliza únicamente en pacientes con hipotensión ortostática neurogénica
- Debe comunicar rápidamente a su médico si presenta cualquier broncoespasmo, erupción cutánea, cefalea, confusión, fiebre, hipertensión en decúbito supino, o alguna caída. No está recomendado el uso en niños menores de 18 años o embarazadas.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de droxidopa en pacientes pediátricos

Precauciones relacionadas con los efectos adversos:

- Anafilaxia / reacciones alérgicas: se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones pueden incluir anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria; Es posible que sea necesario un tratamiento de emergencia. Suspenda el uso e inicie el soporte médico inmediato si ocurre una reacción de hipersensibilidad.
- Hipertensión supina: Droxidopa puede causar o exacerbar la hipertensión en decúbito supino, de tal manera que se aconseje a los pacientes que eleven la cabecera de la cama cuando descansen o duerman. En caso de duda, se recomienda monitorizar la presión arterial en posición supina antes y durante el tratamiento y con mayor frecuencia cuando aumente las dosis. Reduzca o suspenda droxidopa si persiste la hipertensión en decúbito supino. La presión arterial debe controlarse, tanto en decúbito supino como en la posición recomendada para dormir con almohadas. Se recomienda la última dosis del día administrarla al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.
- Hiperpirexia y confusión: Se ha reportado un complejo de síntomas similares al síndrome neuroléptico maligno; Los síntomas incluyen hiperpirexia y confusión. Observe a los pacientes con cuidado con cambios en la dosis o cuando se administre concomitantemente levodopa o si el paciente está recibiendo neurolépticos.





Problemas relacionados con la enfermedad:

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

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes que ocurren con droxidopa son:

- **Sistema Nervioso Central:** Cefalea (6% a 13%), vértigo (4 a 10%), hiperpirexia y confusión.
- **Cardiovascular:** Hipertensión (2% to 7%). El riesgo de hipertensión en decúbito supino fue mayor en los que tomaron droxidopa vs placebo, aunque el análisis combinado de estudios no demostró un riesgo significativamente mayor en comparación con placebo
- **Gastrointestinal:** Náusea (9%)
- **Ensayos a largo plazo:** Estos estudios de etiqueta abierta han reportados caídas, infecciones del tracto urinario, y síncope.
- **Estudios Postmarketing:** Han reportado: Dolor abdominal, agitación, visión borrosa, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, confusión, delirio, diarrea, fatiga, alucinaciones, hiperpirexia, reacción de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea, urticaria), deterioro de memoria, y pancreatitis

Eventos adversos reportados con droxidopa

Sistema	Evento
Sistema Nervioso Central	Cefalea, vértigo, confusión, caídas, síncope agitación, accidente

	cerebrovascular, deterioro de memoria e hiperpirexia
Cardiovascular	Hipertensión, dolor de pecho y fatiga
Gastrointestinal	Náusea, dolor abdominal, diarrea y pancreatitis
Infecciones	Infecciones del tracto urinario,
Ojos	Visión borrosa
Piel	Erupción cutánea y urticaria

Interacciones:

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

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

Norepinefrina: Puede aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

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

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

Vía de administración:

Oral. La cápsula entera se administra consistentemente con o sin alimentos, al levantarse por la mañana, al mediodía y al final de la tarde al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada XIDROPA®, droxidopa es:

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

Dosificación en condiciones especiales:

Falla renal:

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

Insuficiencia hepática:

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

Adulto mayor:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018005163 emitido mediante Acta No. 01 de 2018, numeral 3.1.1.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181123703

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2018 SEMNNIMB Segunda Parte, numeral 3.1.1.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, puesto que la información anexada no resuelve las dudas sobre la eficacia y seguridad del medicamento a largo plazo.

Adicionalmente, el interesado no presenta el estudio de Bioequivalencia solicitado.



3.1.1.5. LYNPARZA® 100 mg TABLETAS LYNPARZA® 150 mg TABLETAS

Expediente : 20138931
Radicado : 2017188897 / 20181028779 / 20181140282
Fecha : 13/07/2018
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

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

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta

Indicaciones:

- Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.
- Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA HER2-negativo que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser $\leq$ grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro



hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo.

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

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

Se ha reportado Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda en un número reducido de pacientes y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en un número reducido de pacientes que estaban recibiendo olaparib y algunos reportes han sido fatales. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

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

Lactancia materna

Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.





Interacciones con otros productos medicinales

Se debe evitar la coadministración de olaparib con inductores o inhibidores moderados o potentes de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza. La coadministración de Lynparza con un inhibidor moderado o potente de CYP3A pudiera reducir la eficacia de Lynparza sustancialmente.

Reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones medicamentosas adversas

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

Lista tabulada de reacciones medicamentosas adversas en estudios clínicos

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

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

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas reportadas en estudios clínicos

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





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



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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

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

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

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

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 15%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció



constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de las pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

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

Interacciones:

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

Efecto de otros medicamentos sobre olaparib

Inhibidores potentes y moderados de CYP3A

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

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

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





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

Inductores potentes y moderados de CYP3A

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

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

Efecto de olaparib sobre otros medicamentos

Interacciones con CYP

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

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

Interacciones con transportadores de fármacos

También se ha demostrado que olaparib es un inhibidor in vitro de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, aunque no se puede excluir que Lynparza pueda incrementar la exposición



a sustratos de OATP1B1 (por ej., bosentan, glibenclamida, repaglinida, estatinas y valsartán), OCT1 (por ej., metformina), OCT2 (por ej., creatinina sérica), OAT3 (por ej., furosemida y metotrexato), MATE1 (por ej., metformina y cisplatino) y MATE2K (por ej., metformina). En particular, se debe tener precaución si Lynparza se administra en combinación con alguna estatina.

Vía de administración:

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

Dosificación y Grupo etario:

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

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

Dosis en adultos

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

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

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

Omisión de una dosis

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

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

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





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

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

Coadministración con inhibidores de CYP3A

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

Poblaciones especiales de pacientes

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

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

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

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



Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

Historial comercial: El producto Lynparza® Tabletas fue aprobado por la FDA el 17 de Agosto de 2017 y fue sometido a aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el 6 de Abril de 2017. En el Anexo 35 del dossier completo del radicado inicial se encuentra una relación de los países de referencia en los cuales se encuentra aprobado el producto a la fecha.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007495 emitido mediante Acta No. 04 de 2018, numeral 3.1.1.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia

- Inserto para paciente Fuente Doc ID-003878462 V1.0 Basado en CPIL 7 julio 2017
- Información Para Prescribir Clave 3-2018 Fecha de preparación Julio de 2018
- Inserto Profesional Fuente Doc ID-003878393 V1.0 Basado en CDS 7 Julio 2017
- Así mismo, en cuanto a la a la indicación de cáncer de seno recomendada para aprobación, el interesado hace algunas aclaraciones respecto del estudio presentado que soporta la indicación.
- Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con
- cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-
- negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con tres o más líneas de tratamiento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información de acuerdo a los estudios clínicos presentados:

Indicaciones:

- Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal)





quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

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

La Sala considera necesario mantener la restricción del estadio de la enfermedad toda vez que los estudios clínicos presentados describen como criterio de inclusión pacientes con estadio ECOG 0-1 sin que se soporten los beneficios para estadios superiores de la enfermedad. Igualmente, la Sala encuentra que la información del tipo de mutación agrega mayor claridad para el uso del medicamento.

Por otra parte, en el ejercicio constante de evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en Colombia, la Sala solicita al interesado allegar como anexo al expediente los resultados finales de sobrevida global del estudio OlympiAD (Estudio D0819C00003) y los datos que se tengan disponibles de otros estudios en curso en esta indicación.

Así mismo, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.1.1.6. STEGLATRO® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20146587
Radicado : 20181119713
Fecha : 15/06/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 5mg de Ertugliflozina
Cada tableta recubierta contiene 15mg de Ertugliflozina

Forma farmacéutica:
Tabletas Recubiertas





Indicaciones: Adyuvante de la dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Contraindicaciones:

Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave al medicamento.
Embarazo. Lactancia

Precauciones y advertencias:

General

No se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Hipotensión

Ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio de Steglatro®, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²), pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) o pacientes con diuréticos. Antes de iniciar STEGLATRO®, debe valorarse el estado del volumen y corregirse si está indicado. Monitoree para signos y síntomas después del inicio del tratamiento.

Cetoacidosis

Se han identificado reportes de cetoacidosis, incluyendo casos que pusieron en peligro la vida, en estudios clínicos y vigilancia post-comercialización, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibieron medicamentos que contenían inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) y se han reportado casos en estudios clínicos con Steglatro®. Steglatro® no está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con Steglatro® que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica grave deberán ser rápidamente valorados para cetoacidosis, independientemente de los niveles sanguíneos de glucosa que tengan, ya que la cetoacidosis asociada con inhibidores de SGLT2 puede estar presente incluso si los niveles sanguíneos de glucosa son menores a 250 mg/dL (14 mmol/L). Si se sospecha cetoacidosis, se deberá suspender Steglatro®, evaluar al paciente y establecer tratamiento inmediato.

La presentación puede incluir signos y síntomas consistentes con deshidratación y acidosis metabólica grave, por ejemplo, náusea, vómito, dolor abdominal, malestar generalizado y dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica debida a





enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos sugestivos de deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis, o cirugía pancreática) y abuso de alcohol.

Antes de iniciar el tratamiento con Steglatro®, considere los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. En pacientes tratados con Steglatro® considere monitoreo para cetoacidosis y la suspensión temporal de Steglatro® en situaciones clínicas que se sabe predisponen a cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

Deterioro de la Función Renal

Steglatro® incrementa los niveles de creatinina sérica y disminuye la eGFR; los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tienen cambios promedio más grandes. Se deberá evaluar la función renal antes del inicio de Steglatro® y de forma periódica después. Se recomienda un monitoreo más frecuente de la función renal en pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1.73 m².

Hipoglucemia con el Uso Concomitante con Insulina y Secretagogos de Insulina

Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. Steglatro® puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o secretagogos de insulina. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con Steglatro®.

Infecciones Micóticas Genitales

Steglatro® incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales. En estudios con inhibidores de SGLT2, los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y pacientes del sexo masculino no circuncidados tuvieron mayor probabilidad de desarrollar infecciones micóticas genitales. Monitorear y tratar de forma adecuada

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Conjunto de Estudios Controlados con Placebo que evaluaron 5 y 15 mg de Steglatro®

La información en la Tabla 1 se deriva de un conjunto de tres estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración. Steglatro® se usó como monoterapia en un estudio y como terapia de adición en dos estudios. Estos datos reflejan la exposición de 1,029 pacientes a Steglatro® con una duración promedio de exposición de





aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron 5 mg de Steglatro® (N= 519), 15 mg de Steglatro® (N= 510) o placebo (N= 515) una vez al día.

Las reacciones adversas al fármaco (ADRs) incluidas en la Tabla 1 se presentan mediante la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC).

Tabla 1: Reacciones Adversas al Fármaco Reportadas en Pacientes que Recibieron Steglatro®

Reacción Adversa por Clasificación de Órganos y Sistemas Corporales	STEGLATRO® 15 mg %	STEGLATRO® 5 mg %	Placebo %
	N= 510	N= 519	N= 515
Infecciones e infestaciones			
Infecciones micóticas genitales en mujeres*	12.2	9.1	3.0
Infecciones micóticas genitales en varones†	4.2	3.7	0.4
Trastornos renales y urinarios			
Incremento de la micción‡	2.4	2.7	1.0
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama			
Prurito vulvovaginal	1.2	1.0	0.2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Sed§	1.0	1.3	0.2

* Incluye: candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal y vulvovaginitis. Porcentajes calculados con el número de pacientes femeninas en cada grupo como denominador: placebo (N=235), 5 mg de STEGLATRO® (N=252), 15 mg de STEGLATRO® (N=245).

† Incluye: balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital e infección fúngica genital. Porcentajes calculados con el número de pacientes masculinos en cada grupo como denominador: placebo (N=280), 5 mg de STEGLATRO® (N=267), 15 mg de STEGLATRO® (N=265).

‡ Incluye: polaquiuria, urgencia para orinar, poliuria, incremento en el volumen urinario y nocturia.

§ Incluye: sed y polidipsia.

Depleción de Volumen

Steglatro® ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60



mL/min/1.73 m²). En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen (por ejemplo, deshidratación, mareo postural, pre-síncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) no fueron más frecuentes en pacientes tratados con Steglatro® en comparación con aquellos tratados con placebo; se reportaron eventos en el 0.8%, 1.0% y 1.7% de los pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Se observó una mayor incidencia en un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada; se reportaron eventos en el 4.4%, 1.9% y 0% de pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Steglatro® también puede incrementar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de contracción del volumen.

Cetoacidosis

A lo largo del programa clínico, se identificó cetoacidosis en 3 de 3,409 (0.1%) pacientes tratados con Steglatro® y en 0.0% de pacientes tratados con el comparador.

Deterioro de la Función Renal

El uso de Steglatro® se asoció con incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR (ver Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tuvieron cambios promedio más grandes; se observó que estos cambios revirtieron después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos juegan un papel en las anomalías de la función renal observadas con Steglatro®.

Tabla 2: Cambios desde el Nivel Basal en Creatinina Sérica y eGFR en el Conjunto de Tres Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas, un Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida y un Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada

		Conjunto de Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas		
		STEGLATRO® 5 mg	STEGLATRO® 15 mg	Placebo
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 510	N = 502	N = 508
		0.82	0.82	0.83
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 519	N = 510	N = 515
		88.2	89.0	89.5
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 490	N = 484	N = 489
		0.03	0.03	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 499	N = 492	N = 496
		-2.7	-3.1	-0.3



Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	N = 465	N = 454	N = 442
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.00	0.01	-0.01
		N = 472	N = 461	N = 448
		0.5	-0.6	0.7
Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida				
		STEGLATRO® 5 mg	STEGLATRO® 15 mg	Glimepirida
Promedio basal	Creatinina (mg/dL)	N = 430	N = 429	N = 427
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.81	0.82	0.84
		N = 448	N = 440	N = 437
		88.3	86.7	86.6
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 416	N = 412	N = 418
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.02	0.02	0.00
		N = 434	N = 423	N = 428
		-1.9	-2.4	-0.5
Cambio a la Semana 52	Creatinina (mg/dL)	N = 343	N = 353	N = 354
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.00	0.00	0.00
		N = 357	N = 362	N = 364
		0.7	0.7	0.1
Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada				
		STEGLATRO® 5 mg	STEGLATRO® 15 mg	Placebo
Basal		N = 158	N = 155	N = 154
	Creatinina (mg/dL)	1.38	1.37	1.39
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	46.8	46.9	46.0
Cambio a la Semana 6		N = 153	N = 149	N = 145
	Creatinina (mg/dL)	0.11	0.12	-0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-3.2	-4.1	0.6
Cambio a la Semana 26		N = 136	N = 127	N = 125
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.10	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.7	-2.6	0.0
Cambio a la Semana 52 *		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.04	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.6	-1.2	0.2
Cambio post-tratamiento* (Semana 54)		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	-0.00	-0.04	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.5	1.9	1.8

*Sub-conjunto de pacientes del estudio de insuficiencia renal moderada con datos a nivel basal, Semana 52 y post-tratamiento (Semana 54) que estaban tomando el medicamento de estudio en la Semana 52.



Pueden ocurrir reacciones adversas relacionadas con el riñón (por ejemplo, lesión renal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia pre-renal aguda) en pacientes tratados con Steglatro®, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada en donde la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el riñón fue de 2.5%, 1.3% y 0.6% en pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente.

Hipoglucemia

En todos los estudios clínicos, la hipoglucemia se definió como cualquier evento, independientemente de los síntomas, en donde se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa menor o igual a 70 mg/dL [3.9 mmol/L]). La hipoglucemia grave se definió como un evento consistente con hipoglucemia donde el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa).

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de hipoglucemia por estudio. La incidencia de hipoglucemia puede ser mayor cuando Steglatro® se administra con insulina y/o un secretagogo de insulina.

Tabla 3: Incidencia de Hipoglucemia General* y Grave† en Estudios Clínicos Controlados con Placebo o Comparador

Monoterapia (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 156)	STEGLATRO® 15 mg (N = 152)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.7)		
Grave [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)		
Terapia de Adición Combinada con	STEGLATRO® 5 mg (N = 207)	STEGLATRO® 15 mg (N = 205)	Placebo (N = 209)		
General [N (%)]	15 (7.2)	16 (7.8)	9 (4.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)		
Estudio Controlado con Activo con Glimepirida como Terapia de	STEGLATRO® 5 mg (N = 448)	STEGLATRO® 15 mg (N = 440)	Glimepirida (N = 437)		
General [N (%)]	25 (5.6)	36 (8.2)	119 (27.2)		
Grave [N (%)]	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (2.3)		

Estudio Factorial con Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con Metformina (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 250)	STEGLATRO® 15 mg (N = 248)	Sitagliptina (N = 247)	STEGLATRO® 5 mg + Sitagliptina (N = 243)	STEGLATRO® 15 mg + Sitagliptina (N = 244)
General [N (%)]	14 (5.6)	13 (5.2)	9 (3.6)	13 (5.3)	22 (9.0)
Grave [N (%)]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 156)	STEGLATRO® 15 mg (N = 153)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)		
Terapia Inicial de Combinación con Sitagliptina (26 semanas)			Placebo (N = 97)	STEGLATRO® 5 mg + Sitagliptina (N = 98)	STEGLATRO® 15 mg + Sitagliptina (N = 96)
General [N (%)]			1 (1.0)	6 (6.1)	3 (3.1)
Grave [N (%)]			0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
En Combinación con Insulina y/o un Secretagogo de Insulina en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 148)	STEGLATRO® 15 mg (N = 143)	Placebo (N = 133)		
General [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)		
Grave [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)		

* Eventos de hipoglucemia en general: glucosa plasmática o capilar menor o igual a 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

† Eventos de hipoglucemia graves: asistencia requerida, pérdida de conocimiento o que experimentaron una convulsión independientemente de la glucosa sanguínea.

Infecciones Micóticas Genitales

En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, ocurrieron infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en el 9.1%, 12.2% y 3.0% de mujeres tratadas con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. En mujeres, la



descontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.6% y 0% de las pacientes tratadas con Steglatro® y placebo, respectivamente.

En el mismo conjunto, ocurrieron infecciones micóticas genitales en varones (p. ej., balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital, infección fúngica genital) en el 3.7%, 4.2% y 0.4% de los hombres tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales en varones se presentaron de manera más común en hombres no circuncidados. En varones, la descontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.2% y 0% de los pacientes tratados con Steglatro® y placebo, respectivamente. En casos raros, se reportó fimosis y en algunos de ellos se realizó la circuncisión.

Pruebas de Laboratorio

Incrementos en Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C)

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el LDL-C en pacientes tratados con Steglatro®. Los cambios porcentuales promedio desde el nivel basal en el LDL-C con respecto a placebo fueron de 2.6% y 5.4% con 5 mg de Steglatro® y 15 mg de STEGLATRO®, respectivamente. El rango del valor basal promedio de LDL-C fue de 96.6 a 97.7 mg/dL (2.50 a 2.53 mmol/L) entre los grupos de tratamiento.

Incrementos en Hemoglobina

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en hemoglobina fueron de 0.46 g/dL (3.5%) con 5 mg de Steglatro®, 0.48 g/dL (3.5%) con 15 mg de Steglatro® y -0.21 g/dL (-1.4%) con placebo. El rango del valor basal promedio de hemoglobina fue de 13.90 a 14.00 g/dL entre los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0.2%, 0.4% y 0.0% de los pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente, tuvieron un incremento de hemoglobina mayor a 2 g/dL y por arriba del límite superior normal. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Incrementos en Fosfato Sérico

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en fosfato sérico fueron de 0.21 mg/dL (6.8%) [0.07 mmol/L] con 5 mg de Steglatro®, 0.26 mg/dL (8.5%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de Steglatro® y 0.04 mg/dL (1.9%) [0.01 mmol/L] con placebo. El rango del promedio basal de fosfato sérico fue de 3.53 a 3.54 mg/dL (1.14 a 1.14 mmol/L) entre los grupos de tratamiento. En un estudio clínico de pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el valor basal a la





Semana 26 en fosfato sérico fueron de 0.29 mg/dL (9.7%) [0.09 mmol/L] con 5 mg de Steglatro®, 0.24 mg/dL (7.8%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de Steglatro® y -0.01 mg/dL (0.8%) [-0.00 mmol/L] con placebo. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Interacciones:

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando Steglatro® se co-administró con metformina, sitagliptina, simvastatina o glimepirida. La rifampicina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de Steglatro®.

Interferencia con Pruebas de Laboratorio

Prueba Positiva de Glucosa en Orina

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman medicamentos que contienen un inhibidor de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y darán como consecuencia pruebas positivas de glucosa en orina. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interferencia con el Ensayo de 1, 5 anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1, 5-AG no son confiables para valorar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Vía de administración:

Vía Oral

Dosificación y Grupo etario:

General

La dosis inicial recomendada de Steglatro® es de 5 mg una vez al día, tomada en la mañana, con o sin alimentos. En pacientes que toleran 5 mg de Steglatro® una vez al día, la dosis se puede aumentar a 15 mg una vez al día si es necesario un control glucémico adicional.

En pacientes con depleción de volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio de Steglatro®.

Insuficiencia Renal



Se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar con Steglatro® y de forma periódica después.

No se recomienda el inicio de Steglatro® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFRs) menor a 45 mL/min/ 1.73 m².

En pacientes con una eGFR de 45 a menos de 60 mL/min/1.73 m² y que toleran 5 mg de Steglatro®, titular Steglatro® a 15 mg una vez al día, ya que 15 mg proporcionaron reducciones clínicamente significativa en la HbA1c.

Descontinúe Steglatro® si la eGFR del paciente cae persistentemente por debajo de 45 mL/min/1.73 m².

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181119713
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181119713

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Ertugliflozina

Cada tableta recubierta contiene 15mg de Ertugliflozina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:



Ertugliflozina está indicado en adultos a partir de los 18 años con diabetes mellitus de tipo 2 como un complemento a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico:

1. para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con sitagliptina o insulina.
2. para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

Contraindicaciones:

Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave al medicamento.
Embarazo. Lactancia

Precauciones y advertencias:

General

No se recomienda en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Hipotensión

Ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular. Por lo tanto, puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio de Steglatro®, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²), pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) o pacientes con diuréticos. Antes de iniciar STEGLATRO®, debe valorarse el estado del volumen y corregirse si está indicado. Monitoree para signos y síntomas después del inicio del tratamiento.

Cetoacidosis

Se han identificado reportes de cetoacidosis, incluyendo casos que pusieron en peligro la vida, en estudios clínicos y vigilancia post-comercialización, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que recibieron medicamentos que contenían inhibidores del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2) y se han reportado casos en estudios clínicos con Steglatro®. Steglatro® no está indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Los pacientes tratados con Steglatro® que presenten signos y síntomas consistentes con acidosis metabólica grave deberán ser rápidamente valorados para cetoacidosis, independientemente de los niveles sanguíneos de glucosa



que tengan, ya que la cetoacidosis asociada con inhibidores de SGLT2 puede estar presente incluso si los niveles sanguíneos de glucosa son menores a 250 mg/dL (14 mmol/L). Si se sospecha cetoacidosis, se deberá suspender Steglatro®, evaluar al paciente y establecer tratamiento inmediato.

La presentación puede incluir signos y síntomas consistentes con deshidratación y acidosis metabólica grave, por ejemplo, náusea, vómito, dolor abdominal, malestar generalizado y dificultad para respirar. En algunos casos, pero no en todos, se identificaron factores predisponentes para cetoacidosis como reducción de la dosis de insulina, enfermedad febril aguda, disminución de la ingesta calórica debida a enfermedad o cirugía, trastornos pancreáticos sugestivos de deficiencia de insulina (por ejemplo, diabetes tipo 1, antecedentes de pancreatitis, o cirugía pancreática) y abuso de alcohol.

Antes de iniciar el tratamiento con Steglatro®, considere los factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. En pacientes tratados con Steglatro® considere monitoreo para cetoacidosis y la suspensión temporal de Steglatro® en situaciones clínicas que se sabe predisponen a cetoacidosis (por ejemplo, ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o cirugía).

Deterioro de la Función Renal

Steglatro® incrementa los niveles de creatinina sérica y disminuye la eGFR; los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tienen cambios promedio más grandes. Se deberá evaluar la función renal antes del inicio de Steglatro® y de forma periódica después. Se recomienda un monitoreo más frecuente de la función renal en pacientes con una eGFR inferior a 60 mL/min/1.73 m².

Hipoglucemia con el Uso Concomitante con Insulina y Secretagogos de Insulina
Se sabe que la insulina y los secretagogos de insulina causan hipoglucemia. Steglatro® puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con insulina y/o secretagogos de insulina. Por lo tanto, se puede requerir una dosis menor de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con Steglatro®.

Infecciones Micóticas Genitales

Steglatro® incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales. En estudios con inhibidores de SGLT2, los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales y pacientes del sexo masculino no circuncidados tuvieron





mayor probabilidad de desarrollar infecciones micóticas genitales. Monitorear y tratar de forma adecuada

Riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

Infecciones del tracto urinario y genital:

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal). Con base en alertas recientes que consideran un posible efecto de clase.

Incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C). Lo anterior acorde a los estudios.

En los estudios clínicos no se ha establecido evidencia concluyente de disminución del riesgo de eventos vasculares.

Reacciones adversas:
Experiencia de Estudios Clínicos

Conjunto de Estudios Controlados con Placebo que evaluaron 5 y 15 mg de Steglatro®

La información en la Tabla 1 se deriva de un conjunto de tres estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración. Steglatro® se usó como monoterapia en un estudio y como terapia de adición en dos estudios. Estos datos reflejan la exposición de 1,029 pacientes a Steglatro® con una duración promedio de exposición de aproximadamente 25 semanas. Los pacientes recibieron 5 mg de Steglatro® (N= 519), 15 mg de Steglatro® (N= 510) o placebo (N= 515) una vez al día.

Las reacciones adversas al fármaco (ADRs) incluidas en la Tabla 1 se presentan mediante la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC).

Tabla 1: Reacciones Adversas al Fármaco Reportadas en Pacientes que Recibieron Steglatro®

Reacción Adversa por Clasificación de Órganos y Sistemas Corporales	STEGLATRO® 15 mg %	STEGLATRO® 5 mg %	Placebo %
	N= 510	N= 519	N= 515

Infecciones e infestaciones			
Infecciones micóticas genitales en mujeres*	12.2	9.1	3.0
Infecciones micóticas genitales en varones†	4.2	3.7	0.4
Trastornos renales y urinarios			
Incremento de la micción‡	2.4	2.7	1.0
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama			
Prurito vulvovaginal	1.2	1.0	0.2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Sed§	1.0	1.3	0.2

* Incluye: candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal y vulvovaginitis. Porcentajes calculados con el número de pacientes femeninas en cada grupo como denominador: placebo (N=235), 5 mg de STEGLATRO® (N=252), 15 mg de STEGLATRO® (N=245).

† Incluye: balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital e infección fúngica genital. Porcentajes calculados con el número de pacientes masculinos en cada grupo como denominador: placebo (N=280), 5 mg de STEGLATRO® (N=267), 15 mg de STEGLATRO® (N=265).

‡ Incluye: polaquiuria, urgencia para orinar, poliuria, incremento en el volumen urinario y nocturia.

§ Incluye: sed y polidipsia.

Depleción de Volumen

Steglatro® ocasiona una diuresis osmótica, que puede llevar a una contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (eGFR menor a 60 mL/min/1.73 m²). En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, las reacciones adversas relacionadas con depleción de volumen (por ejemplo, deshidratación, mareo postural, pre-síncope, síncope, hipotensión e hipotensión ortostática) no fueron más frecuentes en pacientes tratados con Steglatro® en comparación con aquellos tratados con placebo; se reportaron eventos en el 0.8%, 1.0% y 1.7% de los pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Se observó una mayor incidencia en un estudio de pacientes con insuficiencia renal moderada; se reportaron eventos en el 4.4%, 1.9% y 0% de pacientes tratados con 5 mg de



Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Steglatro® también puede incrementar el riesgo de hipotensión en otros pacientes con riesgo de contracción del volumen.

Cetoacidosis

A lo largo del programa clínico, se identificó cetoacidosis en 3 de 3,409 (0.1%) pacientes tratados con Steglatro® y en 0.0% de pacientes tratados con el comparador.

Deterioro de la Función Renal

El uso de Steglatro® se asoció con incrementos en la creatinina sérica y disminuciones en la eGFR (ver Tabla 2). Los pacientes con insuficiencia renal moderada a nivel basal tuvieron cambios promedio más grandes; se observó que estos cambios revirtieron después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos agudos juegan un papel en las anormalidades de la función renal observadas con Steglatro®.

Tabla 2: Cambios desde el Nivel Basal en Creatinina Sérica y eGFR en el Conjunto de Tres Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas, un Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida y un Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada

		Conjunto de Estudios Controlados con Placebo de 26 Semanas		
		STEGLATRO® 5 mg	STEGLATRO® 15 mg	Placebo
Promedio Basal	Creatinina (mg/dL)	N = 510	N = 502	N = 508
		0.82	0.82	0.83
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 519	N = 510	N = 515
		88.2	89.0	89.5
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 490	N = 484	N = 489
		0.03	0.03	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 499	N = 492	N = 496
		-2.7	-3.1	-0.3
Cambio a la Semana 26	Creatinina (mg/dL)	N = 465	N = 454	N = 442
		0.00	0.01	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m²)	N = 472	N = 461	N = 448
		0.5	-0.6	0.7
		Estudio de 52 Semanas vs. Glimepirida		
		STEGLATRO® 5 mg	STEGLATRO® 15 mg	Glimepirida

Promedio basal	Creatinina (mg/dL)	N = 430	N = 429	N = 427
		0.81	0.82	0.84
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 448	N = 440	N = 437
		88.3	86.7	86.6
Cambio a la Semana 6	Creatinina (mg/dL)	N = 416	N = 412	N = 418
		0.02	0.02	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 434	N = 423	N = 428
		-1.9	-2.4	-0.5
Cambio a la Semana 52	Creatinina (mg/dL)	N = 343	N = 353	N = 354
		0.00	0.00	0.00
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	N = 357	N = 362	N = 364
		0.7	0.7	0.1
Estudio de 52 Semanas en Insuficiencia Renal Moderada				
		STEGLATRO® 5 mg	STEGLATRO® 15 mg	Placebo
Basal		N = 158	N = 155	N = 154
	Creatinina (mg/dL)	1.38	1.37	1.39
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	46.8	46.9	46.0
Cambio a la Semana 6		N = 153	N = 149	N = 145
	Creatinina (mg/dL)	0.11	0.12	-0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-3.2	-4.1	0.6
Cambio a la Semana 26		N = 136	N = 127	N = 125
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.10	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.7	-2.6	0.0
Cambio a la Semana 52 *		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	0.08	0.04	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-2.6	-1.2	0.2
Cambio post-tratamiento* (Semana 54)		N = 120	N = 106	N = 115
	Creatinina (mg/dL)	-0.00	-0.04	-0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.5	1.9	1.8

*Sub-conjunto de pacientes del estudio de insuficiencia renal moderada con datos a nivel basal, Semana 52 y post-tratamiento (Semana 54) que estaban tomando el medicamento de estudio en la Semana 52.

Pueden ocurrir reacciones adversas relacionadas con el riñón (por ejemplo, lesión renal aguda, insuficiencia renal, insuficiencia pre-renal aguda) en pacientes tratados con Steglatro®, particularmente en pacientes con insuficiencia renal moderada en donde la incidencia de reacciones adversas

relacionadas con el riñón fue de 2.5%, 1.3% y 0.6% en pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente.

Hipoglucemia

En todos los estudios clínicos, la hipoglucemia se definió como cualquier evento, independientemente de los síntomas, en donde se documentó hipoglucemia bioquímica (cualquier valor de glucosa menor o igual a 70 mg/dL [3.9 mmol/L]). La hipoglucemia grave se definió como un evento consistente con hipoglucemia donde el paciente requirió la asistencia de otra persona para recuperarse, perdió el conocimiento o experimentó una convulsión (independientemente de si se obtuvo documentación bioquímica de un valor bajo de glucosa).

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de hipoglucemia por estudio. La incidencia de hipoglucemia puede ser mayor cuando Steglatro® se administra con insulina y/o un secretagogo de insulina.

Tabla 3: Incidencia de Hipoglucemia General* y Grave† en Estudios Clínicos Controlados con Placebo o Comparador

Monoterapia (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 156)	STEGLATRO® 15 mg (N = 152)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.7)		
Grave [N (%)]	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)		
Terapia de Adición Combinada con	STEGLATRO® 5 mg (N = 207)	STEGLATRO® 15 mg (N = 205)	Placebo (N = 209)		
General [N (%)]	15 (7.2)	16 (7.8)	9 (4.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)		
Estudio Controlado con Activo con Glimepirida como Terapia de	STEGLATRO® 5 mg (N = 448)	STEGLATRO® 15 mg (N = 440)	Glimepirida (N = 437)		
General [N (%)]	25 (5.6)	36 (8.2)	119 (27.2)		
Grave [N (%)]	1 (0.2)	1 (0.2)	10 (2.3)		
Estudio Factorial con Sitagliptina como Terapia de Adición Combinada con	STEGLATRO® 5 mg (N = 250)	STEGLATRO® 15 mg (N = 248)	Sitagliptina (N = 247)	STEGLATRO® 5 mg + Sitagliptina (N = 243)	STEGLATRO® 15 mg + Sitagliptina (N = 244)

Metformina (26 semanas)					
General [N (%)]	14 (5.6)	13 (5.2)	9 (3.6)	13 (5.3)	22 (9.0)
Grave [N (%)]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Terapia de Adición Combinada con Metformina y Sitagliptina (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 156)	STEGLATRO® 15 mg (N = 153)	Placebo (N = 153)		
General [N (%)]	7 (4.5)	3 (2.0)	5 (3.3)		
Grave [N (%)]	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.7)		
Terapia Inicial de Combinación con Sitagliptina (26 semanas)			Placebo (N = 97)	STEGLATRO® 5 mg + Sitagliptina (N = 98)	STEGLATRO® 15 mg + Sitagliptina (N = 96)
General [N (%)]			1 (1.0)	6 (6.1)	3 (3.1)
Grave [N (%)]			0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
En Combinación con Insulina y/o un Secretagogo de Insulina en Pacientes con Insuficiencia Renal Moderada (26 semanas)	STEGLATRO® 5 mg (N = 148)	STEGLATRO® 15 mg (N = 143)	Placebo (N = 133)		
General [N (%)]	53 (35.8)	39 (27.3)	48 (36.1)		
Grave [N (%)]	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (2.3)		

* Eventos de hipoglucemia en general: glucosa plasmática o capilar menor o igual a 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

† Eventos de hipoglucemia graves: asistencia requerida, pérdida de conocimiento o que experimentaron una convulsión independientemente de la glucosa sanguínea.

Infecciones Micóticas Genitales

En el conjunto de tres estudios clínicos controlados con placebo, ocurrieron infecciones micóticas genitales en mujeres (p. ej., candidiasis genital, infección fúngica genital, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis) en el 9.1%, 12.2% y 3.0% de mujeres tratadas con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. En mujeres, la discontinuación debida a infecciones



micóticas genitales ocurrió en el 0.6% y 0% de las pacientes tratadas con Steglatro® y placebo, respectivamente.

En el mismo conjunto, ocurrieron infecciones micóticas genitales en varones (p. ej., balanitis por Cándida, balanopostitis, infección genital, infección fúngica genital) en el 3.7%, 4.2% y 0.4% de los hombres tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente. Las infecciones micóticas genitales en varones se presentaron de manera más común en hombres no circuncidados. En varones, la discontinuación debida a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 0.2% y 0% de los pacientes tratados con Steglatro® y placebo, respectivamente. En casos raros, se reportó fimosis y en algunos de ellos se realizó la circuncisión.

Pruebas de Laboratorio

Incrementos en Colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL-C)

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, se observaron incrementos relacionados con la dosis en el LDL-C en pacientes tratados con Steglatro®. Los cambios porcentuales promedio desde el nivel basal en el LDL-C con respecto a placebo fueron de 2.6% y 5.4% con 5 mg de Steglatro® y 15 mg de STEGLATRO®, respectivamente. El rango del valor basal promedio de LDL-C fue de 96.6 a 97.7 mg/dL (2.50 a 2.53 mmol/L) entre los grupos de tratamiento.

Incrementos en Hemoglobina

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en hemoglobina fueron de 0.46 g/dL (3.5%) con 5 mg de Steglatro®, 0.48 g/dL (3.5%) con 15 mg de Steglatro® y -0.21 g/dL (-1.4%) con placebo. El rango del valor basal promedio de hemoglobina fue de 13.90 a 14.00 g/dL entre los grupos de tratamiento. Al final del tratamiento, 0.2%, 0.4% y 0.0% de los pacientes tratados con 5 mg de Steglatro®, 15 mg de Steglatro® y placebo, respectivamente, tuvieron un incremento de hemoglobina mayor a 2 g/dL y por arriba del límite superior normal. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Incrementos en Fosfato Sérico

En el conjunto de tres estudios controlados con placebo, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el nivel basal en fosfato sérico fueron de 0.21 mg/dL (6.8%) [0.07 mmol/L] con 5 mg de Steglatro®, 0.26 mg/dL (8.5%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de Steglatro® y 0.04 mg/dL (1.9%) [0.01 mmol/L] con placebo. El rango del promedio basal de fosfato sérico fue de 3.53 a 3.54 mg/dL (1.14 a 1.14 mmol/L) entre los grupos de tratamiento. En un estudio clínico de





pacientes con insuficiencia renal moderada, los cambios promedio (cambios porcentuales) desde el valor basal a la Semana 26 en fosfato sérico fueron de 0.29 mg/dL (9.7%) [0.09 mmol/L] con 5 mg de Steglatro®, 0.24 mg/dL (7.8%) [0.08 mmol/L] con 15 mg de Steglatro® y -0.01 mg/dL (0.8%) [-0.00 mmol/L] con placebo. Se desconoce la importancia clínica de este cambio en el parámetro de laboratorio.

Interacciones:

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando Steglatro® se co-administró con metformina, sitagliptina, simvastatina o glimepirida. La rifampicina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de Steglatro®.

Interferencia con Pruebas de Laboratorio

Prueba Positiva de Glucosa en Orina

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman medicamentos que contienen un inhibidor de SGLT2, ya que los inhibidores de SGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y darán como consecuencia pruebas positivas de glucosa en orina. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Interferencia con el Ensayo de 1, 5 anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1, 5-AG no son confiables para valorar el control glucémico en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorear el control glucémico.

Dosificación y Grupo etario:

General

La dosis inicial recomendada de Steglatro® es de 5 mg una vez al día, tomada en la mañana, con o sin alimentos. En pacientes que toleran 5 mg de Steglatro® una vez al día, la dosis se puede aumentar a 15 mg una vez al día si es necesario un control glucémico adicional.

En pacientes con depleción de volumen, se recomienda corregir esta condición antes del inicio de Steglatro®.

Insuficiencia Renal

Se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar con Steglatro® y de forma periódica después.





No se recomienda el inicio de Steglatro® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFRs) menor a 60mL/min/ 1.73 m2.

Descontinúe Steglatro® si la eGFR del paciente cae persistentemente por debajo de 45 mL/min/1.73 m2.

Vía de administración: Vía Oral

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Por último, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a la información conceptuada y presentarlos junto con la solicitud de registro sanitario.

Se solicita incluir los datos de contacto para reporte de eventos adversos en el inserto y la información para prescribir y allegarlos junto con la solicitud del registro sanitario.

Una vez revisada la información allegada del plan de gestión del riesgo (PGR) versión 3.0, se considera que el Plan de Gestión de Riesgo cumple con lo requerido para el producto, por lo cual se recomienda aprobar.

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1. BENVIDA® 50 MG TABLETA RECUBIERTA
BENVIDA® 100 MG TABLETA RECUBIERTA
BENVIDA® 150 MG TABLETA RECUBIERTA
BENVIDA® 200 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20091484 / 20091485 / 20091486 / 20091489

Radicado : 20181137855 / 20181137857 / 20181139859 / 20181137861



Fecha : 11/07/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lacosamida
Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- 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 o mayores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Bloqueo aurículoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido. Embarazo, lactancia, niños menores de 16 años

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

- Modificación de formulación.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión Junio 2018 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-017+c2018-009 g2018-197)
- Información para Prescribir (IPP) versión: Junio 2018 (CCDS Lacosamida c2015-034+c2016-010+c2017-017+c2018-009 g2018 - 197)

Nueva dosificación:

Posología:

- Monoterapia

Monoterapia inicial

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

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

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

- Conversión a la monoterapia

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

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

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

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

- Terapia de adición

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



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

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

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

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

Discontinuación

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

3.2 Método de Administración

Benvida® se debe administrar dos veces al día

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

Benvida® puede tomarse con o sin alimentos.

3.3 Poblaciones Especiales

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



3.3.2 Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ($\text{CLCR} > 30 \text{ ml/min}$) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis ($> 200 \text{ mg}$ diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ ml/min}$) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración 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 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).

3.3.3 Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes 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. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis ($> 200 \text{ mg}$ diarios). 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: El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

Nueva indicación:

Benvinda® está indicado como

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

Nuevas precauciones y advertencias:



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

Ritmo y conducción cardiaca

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

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

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

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardiaca (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 cardiaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicida y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos





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

Nuevas reacciones adversas: Estudios Clínicos

- Panorama General

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

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

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

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



medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

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

- Listado de Reacciones Adversas

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

Trastornos psiquiátricos.

Común: depresión, estado de confusión, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso.

Muy común: mareo, cefalea.

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

No común: síncope

- Trastornos oftalmológicos

Muy común: diplopía.

Común: visión borrosa.

- Trastornos del Oído y el laberinto

Común: vértigo, tinnitus.

- Trastornos del Tracto Gastrointestinal

Muy Común: náusea.

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



- Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo
Común: prurito.
- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo
Común: espasmos musculares.
- Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración
Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos
Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.
- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para BENVIDA® 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 convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anomalías en las pruebas de función hepática. En el 0.7% (7/935) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 0% (0/356) de los pacientes tratados con placebo se observaron elevaciones de ALT a $\geq 3x$ 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.

9.2 Experiencia post-comercialización

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

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio
Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

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

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

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

- Trastornos cardíacos
Taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, flutter auricular, fibrilación auricular, bradicardia.

- Trastornos hepatobiliares



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

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo.
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticaria, rash

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 del canal 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 la lacosamida no inhibe ni induce el cyp2c19 y 3a4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor cyp2c19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

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





plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

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

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

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

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.”

Uso en embarazo y lactancia





Mujeres en edad reproductiva/anticoncepción en mujeres y hombres

En los estudios clínicos realizados no existió una interacción clínicamente significativa entre lacosamida y los anticonceptivos orales (con etinilestradiol y levonorgestrel) (ver sección interacción con otros medicamentos).

Embarazo: no existen datos adecuados del uso de lacosamida en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indicaron ningún efecto teratogénico en ratas o conejos, pero sí se observó embriotoxicidad en ratas y conejos a dosis tóxicas maternas (ver sección datos de seguridad preclínica). El riesgo potencial para humanos no se conoce.

Lacosamida no debe emplearse durante el embarazo a menos que haya una clara necesidad de hacerlo (si el beneficio para la madre claramente sobrepasa el riesgo potencial para el feto). Si una mujer decide embarazarse, el uso de este producto debe ser cuidadosamente reevaluado.

Lactancia: se desconoce si lacosamida se excreta por la leche materna en seres humanos. En estudios con animales se ha demostrado que lacosamida se excreta por la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tomar una decisión acerca de si se debe discontinuar la lactancia o suspender el uso de lacosamida teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad: no se han observado eventos adversos en la fertilidad masculina o femenina o en la reproducción en ratas a las dosis plasmáticas a las que fueron expuestas (abc) aproximadamente hasta 2 veces el abc plasmático en humanos a las mrhd (dosis máxima recomendada en humanos por sus siglas en inglés)

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:

Nueva dosificación:

Posología:

- **Monoterapia**

Monoterapia inicial

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

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

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

- **Conversión a la monoterapia**

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

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

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

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

- **Terapia de adición**

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

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



Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

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

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

Discontinuación

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

Método de Administración

Benvida® se debe administrar dos veces al día

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

Benvida® puede tomarse con o sin alimentos.

Poblaciones Especiales

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





Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (CLCR >30 ml/ min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave (CLCR ≤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 valoración 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 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 para pacientes 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. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). 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: El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

Nueva indicación:

Benvida® está indicado como

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





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

Nuevas precauciones y advertencias:

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

Ritmo y conducción cardíaca

Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

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

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

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

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





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

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

Nuevas reacciones adversas: Estudios Clínicos

- **Panorama General**

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

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

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



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

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

- **Listado de Reacciones Adversas**

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

Trastornos psiquiátricos.

Común: depresión, estado de confusión, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso.

Muy común: mareo, cefalea.

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

No común: síncope

- **Trastornos oftalmológicos**

Muy común: diplopía.



Común: visión borrosa.

- **Trastornos del Oído y el laberinto**

Común: vértigo, tinnitus.

- **Trastornos del Tracto Gastrointestinal**

Muy Común: náusea.

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

- **Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo**

Común: prurito.

- **Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo**

Común: espasmos musculares.

- **Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración**

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

- **Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos**

Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En los pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco común, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para BENVIDA® 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 convulsivas de inicio parcial que estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes se han observado anormalidades 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.

9.2 Experiencia post-comercialización

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

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio
Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

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





- **Trastornos psiquiátricos**

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

- **Trastornos del sistema nervioso**

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

- **Trastornos cardíacos**

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

- **Trastornos hepatobiliares**

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

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

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

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 del canal 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 la lacosamida no inhibe ni induce el cyp2c19 y 3a4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor cyp2c19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

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

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

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

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

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.”

7. Uso en embarazo y lactancia

Mujeres en edad reproductiva/anticoncepción en mujeres y hombres

En los estudios clínicos realizados no existió una interacción clínicamente significativa entre lacosamida y los anticonceptivos orales (con etinilestradiol y levonorgestrel).

Embarazo: no existen datos adecuados del uso de lacosamida en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indicaron ningún efecto teratogénico en ratas o conejos, pero sí se observó embriotoxicidad en ratas y conejos a dosis tóxicas maternas. El riesgo potencial para humanos no se conoce.

Lacosamida no debe emplearse durante el embarazo a menos que haya una clara necesidad de hacerlo (si el beneficio para la madre claramente sobrepasa el riesgo potencial para el feto). Si una mujer decide embarazarse, el uso de este producto debe ser cuidadosamente reevaluado.

Lactancia: se desconoce si lacosamida se excreta por la leche materna en seres humanos. En estudios con animales se ha demostrado que lacosamida se excreta por la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tomar una decisión acerca de si se debe discontinuar la lactancia o suspender el uso de lacosamida teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.





Fertilidad: no se han observado eventos adversos en la fertilidad masculina o femenina o en la reproducción en ratas a las dosis plasmáticas a las que fueron expuestas (abc) aproximadamente hasta 2 veces el abc plasmático en humanos a las mrhd (dosis máxima recomendada en humanos por sus siglas en inglés

La Sala aclara que en cuanto a la solicitud de Nueva Formulación, la misma debe ser solicitada al Grupo de Registros Sanitarios.

3.1.2.2. VIMPAT® SOLUCION PARA INFUSION 200 mg/20 ml

Expediente : 20010106
Radicado : 20181137853
Fecha : 11/07/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 200mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Vimpat® está indicado como:

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

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (segundo o tercer grado de bloqueo av). Embarazo, lactancia y menores de 16 años.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias

- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Junio 2018 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-017+c2018-009 US PI Ind Ped g2018-196)
- IPP: Junio 2018 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-017+c2018-009 US PI Ind Ped g2018-196)

Nueva dosificación:
Posología y administración

3.1 Posología:

- Monoterapia

Monoterapia inicial

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

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

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

- Conversión a la monoterapia

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

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

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



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

- Terapia de adición

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

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

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

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

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

Discontinuación

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

3.2 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® solución para infusión representa una alternativa para pacientes cuando temporalmente la administración por vía oral no es posible.

Solución para infusión: La solución para infusión intravenosa debe ser perfundida durante un periodo de 15 a 60 minutos dos veces al día. La solución para infusión de lacosamida puede administrarse por vía I.V. sin dilución.

La conversión de la forma de administración I.V. a oral o de oral a I.V. puede realizarse en forma directa sin necesidad de titular las dosis. La dosis diaria total así como su administración dos veces al día debe mantenerse.

Existe experiencia con infusiones de VIMPAT® dos veces al día hasta por 5 días.

3.3 Poblaciones Especiales

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

3.3.2 Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (CLCR >30 ml/ min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave (CLCR ≤30ml/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración 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 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).

3.3.3 Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día para pacientes 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. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (>200 mg diarios). 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.

3.3.4 Pacientes pediátricos: El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

Nuevas indicaciones:

Vimpat® está indicado como

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

Nuevas precauciones y advertencias:

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

Ritmo y conducción cardíaca

Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

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

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han



reportado en estudios en epilepsia de etiqueta abierta y en la experiencia postcomercialización.

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

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

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

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

Lacosamida Solución para infusión contiene:

Este medicamento contiene 2,6 mmol (ó 59,8 mg) de sodio por vial. Esto debe ser tomado en consideración para los pacientes con una dieta de sodio controlada.

Uso en embarazo y lactancia

Mujeres en edad reproductiva/anticoncepción en mujeres y hombres

En los estudios clínicos realizados no existió una interacción clínicamente significativa entre lacosamida y los anticonceptivos orales (con etinilestradiol y levonorgestrel) (ver sección Interacción con otros medicamentos).





Embarazo: No existen datos adecuados del uso de lacosamida en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indicaron ningún efecto teratogénico en ratas o conejos, pero sí se observó embriotoxicidad en ratas y conejos a dosis tóxicas maternas. El riesgo potencial para humanos no se conoce.

Lacosamida no debe emplearse durante el embarazo a menos que haya una clara necesidad de hacerlo (si el beneficio para la madre claramente sobrepasa el riesgo potencial para el feto). Si una mujer decide embarazarse, el uso de este producto debe ser cuidadosamente reevaluado.

Lactancia: Se desconoce si lacosamida se excreta por la leche materna en seres humanos. En estudios con animales se ha demostrado que lacosamida se excreta por la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tomar una decisión acerca de si se debe discontinuar la lactancia o suspender el uso de lacosamida teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad: No se han observado eventos adversos en la fertilidad masculina o femenina o en la reproducción en ratas a las dosis plasmáticas a las que fueron expuestas (ABC) aproximadamente hasta 2 veces el ABC plasmático en humanos a las MRHD (Dosis máxima recomendada en humanos por sus siglas en inglés).

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 la lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

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

- Listado de Reacciones Adversas

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos psiquiátricos.

Común: depresión, estado de confusión, insomnio.

- Trastornos del sistema nervioso.

Muy común: mareo, cefalea.

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

No común: síncope.

- Trastornos oftalmológicos
Muy común: diplopía.
Común: visión borrosa.
 - Trastornos del Oído y el laberinto
Común: vértigo, tinnitus.
 - Trastornos del Tracto Gastrointestinal
Muy Común: náusea.
Común: vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
 - Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo
Común: prurito.
 - Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo
Común: espasmos musculares.
 - Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración
Común: alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad, sensación de embriaguez.
 - Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos
Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.
- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes

(n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

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

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

Administración intravenosa

En general, las reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa parecen ser similares a aquellas observadas después de la administración por vía oral, aunque con la administración intravenosa se asociaron reacciones adversas locales como dolor o malestar en el sitio de la inyección (2.5%), irritación (1%) y eritema (0.5%).

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.

9.2 Experiencia post-comercialización

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

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio
Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento

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

- Trastornos psiquiátricos

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

- Trastornos del sistema nervioso

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

- Trastornos cardíacos

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

- Trastornos hepatobiliares

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

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

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

Nuevas interacciones:

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

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

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

Datos in vivo

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

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

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

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

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

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

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

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

Unión a proteínas

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

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Junio 2018 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-017+c2018-009 US PI Ind Ped g2018-196)**
- **IPP: Junio 2018 (CCDS Lacosamida c2015-034 + c2016-010 +c2017-017+c2018-009 US PI Ind Ped g2018-196)**

Nueva dosificación:
Posología y administración

Posología:

- **Monoterapia**

Monoterapia inicial

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

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

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

- **Conversión a la monoterapia**

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe



aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

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

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

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

- **Terapia de adición**

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

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

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con Lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar el tratamiento con lacosamida con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central. La administración de





una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como status epilepticus.

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

Discontinuación

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

3.2 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® solución para infusión representa una alternativa para pacientes cuando temporalmente la administración por vía oral no es posible.

Solución para infusión: La solución para infusión intravenosa debe ser perfundida durante un periodo de 15 a 60 minutos dos veces al día. La solución para infusión de lacosamida puede administrarse por vía I.V. sin dilución.

La conversión de la forma de administración I.V. a oral o de oral a I.V. puede realizarse en forma directa sin necesidad de titular las dosis. La dosis diaria total así como su administración dos veces al día debe mantenerse.

Existe experiencia con infusiones de VIMPAT® dos veces al día hasta por 5 días.

Poblaciones Especiales

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

3.3.2 Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ($CLCR > 30$ ml/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (> 200 mg diarios). En pacientes con insuficiencia renal grave ($CLCR \leq 30$ ml/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la valoración 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 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 para pacientes 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. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución una valoración adicional de la dosis (> 200 mg diarios). 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: El uso de lacosamida no se recomienda en niños y adolescentes menores de 16 años de edad, ya que no existen datos de eficacia y seguridad para estos grupos.

Nuevas indicaciones:

Vimpat® está indicado como

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



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

Nuevas precauciones y advertencias:

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

Ritmo y conducción cardíaca

Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

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

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

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

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





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

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

Lacosamida Solución para infusión contiene:

Este medicamento contiene 2,6 mmol (ó 59,8 mg) de sodio por vial. Esto debe ser tomado en consideración para los pacientes con una dieta de sodio controlada.

Uso en embarazo y lactancia

Mujeres en edad reproductiva/anticoncepción en mujeres y hombres

En los estudios clínicos realizados no existió una interacción clínicamente significativa entre lacosamida y los anticonceptivos orales (con etinilestradiol y levonorgestrel).

Embarazo: No existen datos adecuados del uso de lacosamida en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales no indicaron ningún efecto teratogénico en ratas o conejos, pero sí se observó embriotoxicidad en ratas y conejos a dosis tóxicas maternas. El riesgo potencial para humanos no se conoce.

Lacosamida no debe emplearse durante el embarazo a menos que haya una clara necesidad de hacerlo (si el beneficio para la madre claramente sobrepasa el riesgo potencial para el feto). Si una mujer decide embarazarse, el uso de este producto debe ser cuidadosamente reevaluado.





Lactancia: Se desconoce si lacosamida se excreta por la leche materna en seres humanos. En estudios con animales se ha demostrado que lacosamida se excreta por la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tomar una decisión acerca de si se debe discontinuar la lactancia o suspender el uso de lacosamida teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad: No se han observado eventos adversos en la fertilidad masculina o femenina o en la reproducción en ratas a las dosis plasmáticas a las que fueron expuestas (ABC) aproximadamente hasta 2 veces el ABC plasmático en humanos a las MRHD (Dosis máxima recomendada en humanos por sus siglas en inglés).

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 la lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

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

- **Listado de Reacciones Adversas**

La lista que se muestra a continuación muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- **Trastornos psiquiátricos.**

Común: depresión, estado de confusión, insomnio.

- **Trastornos del sistema nervioso.**

Muy común: mareo, cefalea.

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

No común: síncope.

- **Trastornos oftalmológicos**

Muy común: diplopía.

Común: visión borrosa.

- **Trastornos del Oído y el laberinto**

Común: vértigo, tinnitus.

- **Trastornos del Tracto Gastrointestinal**

Muy Común: náusea.

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

- **Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo**



Común: prurito.

- **Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo**

Común: espasmos musculares.

- **Trastornos Generales y condiciones del sitio de administración**

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

- **Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos**

Común: caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

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

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes

(n = 944) con epilepsia tratados con lacosamida (0.1%) y pacientes con epilepsia (n = 364) tratados con placebo (0.3%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

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

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



Administración intravenosa

En general, las reacciones adversas relacionadas con la administración intravenosa parecen ser similares a aquellas observadas después de la administración por vía oral, aunque con la administración intravenosa se asociaron reacciones adversas locales como dolor o malestar en el sitio de la inyección (2.5%), irritación (1%) y eritema (0.5%).

Administración de la dosis de carga

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

Experiencia post-comercialización

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

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio
- Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento

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

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



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

- Trastornos hepatobiliares

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

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

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

Nuevas interacciones:

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

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

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

Datos in vivo

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

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





Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

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

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

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

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.



3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1. PASURTA

Expediente : 20147822
Radicado : 20181139569
Fecha : 12/07/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Amgen Manufacturing Limited

Composición: Cada mL contiene 70mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias: Ninguna

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Participaron en dichos estudios 2656 pacientes en total (1613 en el grupo de Pasurta y 1043 en el del placebo), de los cuales 893 recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los



estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de carácter leve o moderado.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Ver Tabla 1 Reacciones adversas con Pasurta

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y pasajeras. Por lo general, el dolor en la zona de inyección remitió en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a exantema en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumabicos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de formación de anticuerpos anti-erenumabicos durante la fase de tratamiento de doble enmascaramiento fue del 6,3% (56 de 884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales tenían actividad neutralizante in vitro) y del 2,6% (13 de 504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante in vitro). La formación de anticuerpos anti-erenumabicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la





incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa

Interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó la tensión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán solo. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.



Si se omite una dosis de Pasurta, hay que administrarla lo antes posible. Después puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Población geriátrica

Los estudios clínicos de Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años y más para determinar si respondían de forma diferente a los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis ya que la farmacocinética del erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] < 30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no se metaboliza a través de las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg cada una de Pasurta.





Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida a opalescente, entre incolora y amarillenta. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Tanto la jeringa precargada como el autoinyector/pluma precargada son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El protector de la aguja dentro del capuchón del autoinyector precargado y el capuchón de la aguja de la cubierta de jeringa precargada contienen goma natural seca (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas en las personas sensibles al látex.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181139569
- Declaración sucinta allegada mediante radicado No. 20181139569

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 información de las guías utilizadas para el diseño y realización de estudios clínicos en migraña, resaltando los argumentos técnicos y éticos para no utilizar un comparador activo.





-Allegar el análisis los resultados estratificados de acuerdo al tipo de tratamiento previo o actual utilizado por los participantes para el manejo profiláctico de la migraña. Se considera necesario hacer énfasis en el análisis en los resultados en el grupo de pacientes que habían fracasado a tratamientos previos.

-Allegar los resultados finales de los estudios clínicos ARISE y STRIVE que permitan evaluar los resultados de seguridad y eficacia con un mayor tiempo de seguimiento.

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

Una vez revisada la información allegada del plan de gestión del riesgo (PGR) versión 0.3, se considera que el Plan de Gestión de Riesgo de Pasurta® debe ajustar la información de seguridad de su producto incluyendo hipersensibilidad. Aclarar porque los criterios de exclusión cardiovascular de los estudios de eficacia y seguridad no son contemplados como contraindicaciones, e incluirlos en la IPP. Formular estrategias de farmacovigilancia activa, de conformidad con el Decreto 1782 de 2014 ya que se trata de un producto biológico. Incluir la información de contacto en el inserto y la IPP para el reporte de eventos adversos.

3.2.1.2. OZEMPIC®

Expediente : 20125116
Radicado : 2017041330 / 2017161059
Fecha : 03/11/2017
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S
Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 1.34mg de Semaglutida

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Ozempic® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.





Ozempic® está indicado para prevenir eventos cardiovasculares en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y en alto riesgo cardiovascular, como complemento al tratamiento estándar para los factores de riesgo cardiovascular.

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones de uso

Ozempic® no ser usado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Efectos gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar a reacciones adversas gastrointestinales. Esto se debe considerar al tratar pacientes con función renal alterada ya que las náuseas, vómito y diarrea pueden producir deshidratación y esto podría causar deterioro de la función renal.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Ozempic®; en caso de que se confirme la pancreatitis, no se debe reiniciar el tratamiento con Ozempic®. Se debe tener precaución con pacientes que tengan antecedentes de pancreatitis.

En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina al iniciar el tratamiento con Ozempic®.

Retinopatía diabética

La mejoría rápida en el control glucémico se ha asociado a un empeoramiento transitorio de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía diabética. Los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética deben ser monitoreados de conformidad con las guías clínicas locales.



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los trastornos gastrointestinales, incluidas náuseas, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

No se observó ningún episodio de hipoglucemia severa cuando se administró Ozempic® en monoterapia. Se observó hipoglucemia severa principalmente al administrarse Ozempic® con una sulfonilurea (1.2 % de sujetos, 0.03 eventos / paciente-años) o una insulina (1.5 % de sujetos, 0.02 eventos / paciente-años). Se observaron pocos episodios (0.1% de sujetos, 0.001 eventos / paciente-años) con Ozempic® en combinación con antidiabéticos orales diferentes a las sulfonilureas.

Reacciones adversas gastrointestinales

Las náuseas se produjeron en un 17.0 % y un 19.9 % de los pacientes que recibieron Ozempic® 0.5 mg y 1 mg, respectivamente, la diarrea en un 12.2 % y un 13.3 %, y el vómito en un 6.4 % y un 8.4 %. La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración. Las reacciones provocaron la suspensión del tratamiento en un 3.9 % y un 5.9 % de los sujetos. Las reacciones se notificaron con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que se incluyeron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con alto riesgo cardiovascular, las complicaciones por retinopatía diabética fueron un criterio de valoración compuesto validado. En este estudio, los eventos de complicaciones por retinopatía diabética se presentaron en más pacientes tratados con Ozempic® (3.0 %), en comparación con placebo (1.8 %). Más del 80 % de los pacientes con un evento de complicaciones por retinopatía diabética tenía antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio. En los pacientes sin antecedentes de retinopatía diabética, el número de eventos fue similar para Ozempic® y placebo.

En estudios clínicos de hasta 1 año, en el que participaron 4,807 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, las reacciones adversas por retinopatía diabética se notificaron en proporciones similares de sujetos tratados con Ozempic® (1.7 %) y con comparadores (2.0 %).





Suspensión debido a una reacción adversa

La incidencia de discontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue del 8.7 % para pacientes tratados con Ozempic® 1 mg. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación fueron gastrointestinales.

Interacciones:

Se ha demostrado en los estudios in vitro que semaglutida tiene un muy bajo potencial de inhibir o inducir las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de fármacos.

El retraso de vaciamiento gástrico con semaglutida puede influenciar en la absorción de medicamentos orales administrados de manera concomitante. El efecto potencial de semaglutida sobre la absorción de los medicamentos coadministrados por vía oral se evaluó en estudios, en exposición en estado estable de semaglutida 1 mg.

No se observó ninguna interacción farmacológica clínicamente relevante con semaglutida con base en medicamentos evaluados. Por consiguiente, no se requiere ningún ajuste de la dosis al co-administrarse con semaglutida.

Anticonceptivos orales

No se prevé que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales, pues cuando se co-administró con una combinación de anticonceptivos orales (etinilestradiol 0.03 mg / levonorgestrel 0.15 mg), semaglutida no modificó la exposición general de etinilestradiol y levonorgestrel a un grado clínicamente relevante. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20 % para levonorgestrel en estado estable. La $C_{máx}$ no se vio afectada para ninguno de los componentes.

Atorvastatina

Semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras una sola dosis de atorvastatina 40 mg. La $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó en un 38 %. Esto no se consideró clínicamente relevante

Digoxina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de digoxina luego de una sola dosis de digoxina 0.5 mg.

Metformina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{máx}$ de metformina tras la dosis de 500 mg dos veces al día por 3.5 días.



Warfarina

Semaglutida no modificó la exposición general o la $C_{\max}$ de R-warfarina y S-warfarina luego de una sola dosis de warfarina (25 mg), y los efectos farmacodinámicos de warfarina según las mediciones del índice internacional normalizado no se vieron afectados de manera clínicamente relevante.

Vía de administración: SC- Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis inicial de Ozempic® es de 0.25 mg una vez por semana. Luego de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0.5 mg una vez por semana. Después de al menos 4 semanas con una dosis de 0.5 mg una vez por semana, la dosis puede ser incrementada a 1 mg una vez por semana para un mejor control glucémico.

La dosis de 0.25 mg de Ozempic® no es una dosis terapéutica.

Ozempic® se puede administrar como monoterapia o como tratamiento combinado con uno o más medicamentos antidiabéticos

Cuando Ozempic® se adiciona a un tratamiento con metformina o tiazolidinediona, no es necesario modificar la dosis de metformina o tiazolidinediona.

Cuando se adiciona Ozempic® a un tratamiento con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia

El uso de Ozempic® no requiere un auto-monitoreo de los niveles de glucosa en sangre. Se puede realizar un auto-monitoreo cuando se administra Ozempic® en combinación con una sulfonilurea o insulina para permitir el ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

Género

No se requiere un ajuste de la dosis en función del género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la raza y etnia.



Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: El producto recibió opinión positiva para su aprobación por parte del Comité Asesor de Medicamentos Endocrinológicos y Metabólicos (EMDAC, por sus siglas en inglés) del Comité Asesor de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA), y se encuentra en proceso de registro en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y en Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018017600 emitida mediante Acta No. 01 de 2018, numeral 3.2.1.3 y se declare que de conformidad con lo establecido en el Decreto 2085 de 2002, la molécula Semaglutida - Ozempic® es una nueva entidad química y se apruebe el inserto profesional basado en CCDS versión 1.0. Que se presenta con este escrito.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora Ratificar el concepto por cuanto la Sala considera que el principio activo semaglutida corresponde a un análogo de un péptido natural. Igualmente, se le recuerda al interesado que el literal b, del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002, establece que “La protección no aplica cuando la nueva entidad química cuyo registro sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autoirizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección del artículo tercero”.



3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1. RITOXEN 10 mg/ mL

Expediente : 20103488
Radicado : 20181129767
Fecha : 28/06/2018
Interesado : Exeltis SAS
Fabricante : Sinergium Biotech S.A.

Composición: Cada mL contiene 10mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
- En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Celulas B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisolona).

Leucemia linfática crónica (LLC)

- Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab esta indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR)

- En pacientes adultos con artritis reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral



- Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento. Rituximab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

- En pacientes adultos con estas patologías, Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

- Infecciones graves y activas
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea.

- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valora interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su cuidador, acerca de





su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

-Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento. Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primera infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte.

Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($> 25.000/\text{mm}^3$) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes.

Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aun elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

-El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

Se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofrío, rigidez, urticaria y angioedema.

Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.





El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones severas ver la sección de “Síndrome de liberación de citoquinas”.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas





En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pánfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobulosa, necrólisis epidérmica toxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyo reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneo mucosas severas. La seguridad de la Re administración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada.

-Reactivación de virus de hepatitis B

En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte.

Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anti core positivo (anti HBc+). La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anti core positivo y anticuerpos anti HBs positivo). Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc. En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más alta del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo, pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o medico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab. En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado. No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes que tuvieron reactivación de VHB, esta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.





-Trastornos cardiacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

-Toxicidad hematológica

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo. En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma complete semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrofilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de medula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la medula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad. Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

-Infecciones

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogamaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.





Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso post comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

-Inmunizaciones

Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no esta recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

-Obstrucción intestinal y perforación

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal

-Toxicidad renal

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de Rituximab en pacientes con LNH, esta se vio en pacientes con Síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

-Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):



No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

-Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES)

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab. Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMES después del tratamiento con Rituximab.

La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aun en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

-Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab. La duración de las citopenias causadas por el Rituximab se pueden extender durante meses más allá del periodo de tratamiento.

-Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores

-Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Reacciones adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyo sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab.

Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30- 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30- 50% de los pacientes.

Las reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ($>1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras $< 1/10000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de post comercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

Infecciones

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:



Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.
Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,
Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM.
Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.
Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.
Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.
Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.
Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.
Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

Trastornos de los sentidos:

Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.
Muy Raras: Pérdida grave de visión.
Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardiacos:

Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardiacos.



Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia.

Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Náuseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudoración, sudores nocturnos, trastornos de piel.

Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:



Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco Frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

Los siguientes eventos han sido notificados como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de Rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección, neutropenia, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Los signos y síntomas indican que mas del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además, en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab





presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de Candida, así como de herpes zoster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo de control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 o 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del periodo de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zoster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3-4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de





inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B.

Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia neutropenia y pancitopenia. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones en comparación con pacientes tratados solo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC (Fludarabina & Ciclofosfamida la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más FC. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un periodo de 4 meses.

Reacciones cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión.

Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardiacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de





observación. Los eventos cardiacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

En los ensayos que evalúan Rituximab en comparación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximab quimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia. Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardiacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardiaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento. En contraste, tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el periodo de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera Línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios. Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnostico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:





En pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con Rituximab, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumento posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 anos): La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky. La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes- Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 anos): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (< 65 años).





Experiencia en Artritis Reumatoidea

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Y muy raras $< 1/10.000$.

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tina pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oro faríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.



Trastornos del metabolismo y nutrición
Frecuentes: Hipercolesterolemia

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Cefalea.
Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.
Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: depresión, ansiedad
Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos
Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de reacciones adversas al medicamento similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las reacciones adversas al medicamento tras la primera exposición a Rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión. El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones. Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y





fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 paciente-años. La incidencia de infecciones graves no mostro un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control. Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis. En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B. La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían rituximab.

Cardiovascular

Se notificaron eventos cardiacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardiacos (todos o graves) no aumento en los ciclos múltiples.

Anomalías de laboratorio

Se observo hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia. Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.





En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el periodo de post comercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)
En un ensayo clínicos llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en >10% hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.





Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 paciente-años, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM).

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos). No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogamaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad). En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa.

En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias. El efecto de ciclos múltiples de





Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de estos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6.01 por cien paciente/ año, comparado con 4.97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ritoxen es una solución concentrada que debe ser diluida previamente a su administración por infusión endovenosa. No se debe administrar en pulso o bolo endovenoso (I.V).

Las infusiones de Ritoxen deben realizarse bajo estrecha supervisión de un médico experto y en un entorno que disponga en forma inmediata de un equipo completo de reanimación.

Antes de cada infusión premedicar con un antipirético y un antihistamínico. Por ejemplo paracetamol y difenhidramina.

En pacientes con artritis reumatoidea administrar metilprednisolona o equivalente corticoideo 30 minutos previos a la infusión, para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relativas a la infusión.





Se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si Rituximab no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y leucemia linfática crónica.

En pacientes con Granulomatosis (GW) y con poliangeítis microscópica (PAM), administrar glucocorticoides con Rituximab.

En pacientes con Leucemia Linfocítica crónica considerar profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y anti herpéticos, y luego de 12 meses al tratamiento.

También considerar profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con GW y

PAM durante el tratamiento con Rituximab y luego de 6 meses de la última infusión

Modo de Administración

Primera infusión:

La velocidad inicial recomendada para la infusión es de 50 mg/hora, después de los primeros 30 minutos, en ausencia de toxicidad, se puede incrementar de a 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Infusiones siguientes:

Comenzar la infusión a una velocidad inicial de 100mg/hora, pudiendo incrementarse, en ausencia de toxicidad por la infusión, de a 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

La solución preparada de Rituximab debe administrarse como infusión intravenosa, empleando una vía específica. Las soluciones preparadas no deben administrarse en infusión rápida o en bolo I.V.

Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas (véase Precauciones y advertencias). Se debe interrumpir inmediatamente la infusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radióloga torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la infusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radióloga torácica. A partir de ese momento, la infusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la infusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas





reacciones adversas graves, se debe considerar seriamente, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la infusión de grado leve o moderado (véase Reacciones adversas) se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas

Instrucciones para la preparación de la dilución:

Ritoxen se suministra en viales monodosis, apirogenos, estériles, sin conservantes. Cada mililitro de solución concentrada de Ritoxen contiene 10 miligramos de Rituximab.

Emplear técnicas asépticas y materiales estériles descartables en la preparación de la dilución. Calcular y extraer la cantidad necesaria de Ritoxen y diluirla dentro de una bolsa de infusión que contenga una solución uso inyectable acuosa de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o de una solución de uso inyectable acuosa de D-glucosa al 5%, hasta una concentración calculada de Rituximab de 1 a 4 mg/ml. Para mezclar y homogeneizar la solución diluida de Ritoxen, invertir suavemente la bolsa para evitar que se forme espuma, efectuar este mezclado varias veces hasta visualizar que la solución diluida de Rituximab es homogénea.

La solución diluida preparada para infusión intravenosa debe ser empleada inmediatamente.

Precauciones especiales de conservación, eliminación y otras manipulaciones:

Se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. El medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, por lo que se deben mantener las técnicas asépticas. Antes de la administración, los medicamentos parenterales se deben siempre inspeccionar visualmente por si contienen partículas o presentan alteraciones de color.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida preparada para infusión endovenosa debe ser empleada inmediatamente.

Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento y conservación hasta su uso y las condiciones antes de su empleo son responsabilidad del usuario y no debieran ser superiores a las 24 horas, conservándola entre 2 a 8°C en refrigeración y únicamente se deberá utilizar si la dilución se ha realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.





El remanente que queda de la solución concentrada, una vez extraída la cantidad a utilizar en la dilución, desde un punto de vista microbiológico también debe descartarse, será responsabilidad del usuario haber hecho la extracción observando estrictas condiciones asépticas para poder conservarlo en las condiciones indicadas (Ver Almacenamiento y conservación) para un próximo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el, se realizara de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

Linfoma No-Hodgkin Folicular

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: en pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m² de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción, Rituximab se sugiere un esquema con 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III -IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m² de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal según el siguiente esquema: Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No- Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

La dosis sugerida es de 375mg/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m² el día 1 de ciclos 2 a 6. En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.



Artritis Reumatoidea

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día I.V. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido. Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por Pneumocystis Jiroveci (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Poblaciones Especiales





-Fertilidad /Embarazo: Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

-Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

-Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños.

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01, Diciembre 2017

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

Adicionalmente, teniendo en cuenta las inquietudes planteadas en el ejercicio de comparabilidad, y el potencial impacto clínico de los mismos, la Sala considera que el interesado debe aclarar los siguientes puntos:





- Justificar la no presentación de los datos en estado estacionario del estudio farmacocinético.

-Allegar los datos de inmunogenicidad del corte de febrero de 2018.

-Aclarar las diferencias en los tamaños de muestras entre los datos allegados en el addendum de febrero de 2018 y los datos del corte a enero de 2017.

En cuanto al plan de gestión del riesgo (PGR), se solicita el diseño del plan de farmacovigilancia activa para el medicamento, exigido por Decreto 1782 de 2014 e incluir estrategias educativas para pacientes y/o profesionales de la salud.

3.2.2.2. INFLUVAC® TETRA

Expediente : 20146427
Radicado : 20181117710
Fecha : 14/06/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Abbott Biologicals B.V.

Composición:

Cada cepa contiene:

- De: Hemaglutinina:
A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like strain(A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)
A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)
B/Phuket/3073/2013-like strain
(B/Phuket/3073/2013, wild type)
B/Brisbane/60/2008-like strain
(B/Brisbane/60/2008, wild type)
- De Neuraminidasa:
A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like strain (A/Singapore/GP1908/2015, IVR-180)
A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like strain (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, NIB-104)
B/Phuket/3073/2013-like strain



(B/Phuket/3073/2013, wild type)
B/Brisbane/60/2008-like strain
(B/Brisbane/60/2008, wild type)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable en jeringa precargada; líquido claro e incoloro en jeringa de una dosis única (vidrio, tipo I).

La vacuna tetravalente contra la influenza (antígeno de superficie, inactivada) es una vacuna de subunidades y contiene los antígenos de superficie hemaglutinina y neuraminidasa; 0,5 mL de la suspensión inyectable de la vacuna contiene 15 microgramos del antígeno hemaglutinina de cada cepa de virus recomendada

Indicaciones: Profilaxis de la gripe, especialmente en aquellas personas que corren un mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes.

Precauciones y advertencias: Conservar en la nevera (+2°C a +8°C).
No congelar.

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la inyección, debe dejarse que la vacuna alcance la temperatura ambiente.

Agitar antes de usar. Inspeccionar visualmente antes de administrar.

Si se desea administrar una dosis de 0,25 ml a partir de una jeringa de 0,5 ml, debe empujarse la parte frontal del émbolo hasta el límite de la marca, de tal modo que la mitad del volumen sea eliminado; un volumen de 0,25 ml de la vacuna permanece en la jeringa, apropiado para la inyección. Ver también la sección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

El efecto seroprotector de la vacuna se produce generalmente al cabo de 2-3 semanas. La duración de la inmunidad a cepas homólogas o a cepas muy estrechamente relacionadas con las cepas de la vacuna varía, pero suele oscilar entre 6 - 12 meses.

Período de validez de 1 año.

Reacciones adversas:

Efectos adversos observados en los ensayos clínicos:

La seguridad de las vacunas de la gripe se ha evaluado en ensayos abiertos no controlados, realizados según los requisitos anuales actualizados. La seguridad se evalúa durante los tres días siguientes a la vacunación. Los efectos adversos que a continuación se describen se han observado en los ensayos clínicos según la frecuencia siguiente: Muy frecuentes ($>1/10$); Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$); Poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$):

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sudoración*.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: mialgia, artralgia*.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fiebre, malestar, escalofríos, cansancio.

Reacciones locales: enrojecimiento, inflamación, dolor, equimosis e induración*.

* Estas reacciones están catalogadas según la escala anterior como frecuentes ($>1/100$, $<1/10$) y suelen desaparecer entre el primero y segundo días sin tratamiento.

Reacciones adversas observadas en los estudios post-comercialización:

Las reacciones adversas observadas en los estudios post-comercialización son, además de las reacciones observadas durante los ensayos clínicos, las siguientes:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria.
- Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas que conducen a shock en muy raras ocasiones, angioedema.
- Trastornos del sistema nervioso: Neuralgia, parestesia, convulsiones febriles, trastornos neurológicos, tales como encefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain Barré.
- Trastornos vasculares: Vasculitis relacionada en casos muy raros con afectación renal transitoria.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones cutáneas generalizadas, que incluyen prurito, urticaria o rash inespecífico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA o a través de nuestra página www.prosefar.com



Interacciones: En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Vía de administración: La vacunación con jeringas prellenada de dosis única, se debe realizar mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda.

Dosificación y Grupo etario:

Posología:

Adultos: 0,5 ml.

Población pediátrica

Niños a partir de 36 meses: 0,5 ml.

Niños de 6 meses a 35 meses: Pueden administrarse dosis de 0,25 ml ó 0,50 ml.

Para niños que no hayan sido previamente vacunados, se recomienda administrar una segunda dosis, dejando como mínimo un período de tiempo de 4 semanas.

Niños menores de 6 meses: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Influvac en niños menores de 6 meses. No se dispone de datos.

Grupo etario: Influvac tetra está indicado en adultos y niños a partir de los 6 meses.

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

Allegar estudios clínicos que sustenten la indicación en menores de 18 años y aclarar la posología para el grupo etario de 6 a 36 meses, ya que se propone un rango de posología de 0.25 mL ó 0.50 mL con lo cual se estaría doblando la dosis sin ninguna justificación.

Incluir en Contraindicaciones: Reacción alérgica a la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza y en precauciones y advertencias: Como con cualquier otra vacuna inyectable, es recomendable disponer de supervisión y tratamiento médico adecuado en caso de ocurrir una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. No administrar nunca Influvac por vía intravascular bajo ninguna circunstancia. Después o incluso antes de cualquier vacunación, pueden darse reacciones relacionadas





con la ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, como una respuesta psicógena a la aguja. Esto puede ir acompañado de varios signos neurológicos como trastornos visuales transitorios, parestesia y movimientos de las extremidades tónico-clónicas durante la recuperación. Es importante poner los medios necesarios para evitar daños debidos a desmayos. La respuesta de anticuerpos en pacientes con inmunosupresión endógena o y atrogénica puede ser insuficiente. Interferencia con pruebas serológicas.

Adicionar en eventos adversos, vasculitis con insuficiencia renal sobreagregada.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe aclarar si cuenta con precalificación OMS.

Allegar inserto e ipp en idioma español ajustado. El plan de gestión de riesgo debe contemplar lo anteriormenete descrito.

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

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Fisicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.2.3. VAXIGRIP TETRA ®

Expediente : 20147296
Radicado : 20181130053
Fecha : 28/06/2018
Interesado : Sanofi Pasteur S.A
Fabricante : Sanofi Pasteur - Val de Reuil (VDR)

Composición: Cada unidad contiene:

15 µg de antígeno HA + excedente* de Cepa del virus de la gripe A/H1N1, virión fraccionado, inactivada



15 µg de antígeno HA + excedente* Cepa del virus de la gripe A/H3N2, virión fraccionado, inactivada

15 µg de antígeno HA + excedente* Cepa del virus de la gripe B (linaje Victoria), virión fraccionado, inactivada

15 µg de antígeno HA + excedente* Cepa del virus de la gripe B (linaje Yamagata), virión fraccionado, inactivada

Forma farmacéutica: Suspensión estéril

Indicaciones:

La vacuna antigripal tetravalente está indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad, para prevenir la gripe causada por los dos subtipos A y los dos tipos B del virus de la gripe que contiene la vacuna.

VaxigripTetra debe ser usada siguiendo recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes o a cualquier compuesto que pudiera estar presente como traza, tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9.

Se debe posponer la vacunación en caso de infección febril moderada o grave o de enfermedad aguda.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, es necesario disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

VaxigripTetra no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.

Al igual que con las demás vacunas administradas por vía intramuscular, esta vacuna debe administrarse con precaución en los sujetos que presentan trombocitopenia o un trastorno de coagulación ya que estos sujetos pueden sangrar después de una administración intramuscular.

Se puede producir síncope (desmayo) como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, incluso antes, de cualquier vacunación. Se deben poner en



práctica medidas para prevenir cualquier lesión debida a un desmayo y ocuparse de las reacciones de síncope.

VaxigripTetra tiene como objetivo brindar protección contra las cepas del virus de la gripe a partir de las cuales se preparó la vacuna.

Como con todas las vacunas, la vacunación con VaxigripTetra puede no proteger a todas las personas vacunadas.

La respuesta de anticuerpos en los pacientes que presentan una inmunodepresión endógena o/y atrógena puede ser insuficiente.

Reacciones adversas:

a. Resumen del perfil de tolerancia

La tolerancia de VaxigripTetra se evaluó a lo largo de seis ensayos clínicos durante los cuales 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad, 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad, y 429 niños de 9 a 17 años de edad recibieron una dosis de VaxigripTetra, 884 niños de 3 a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de VaxigripTetra en función de sus antecedentes de vacunación antigripal y 1614 niños de 6 a 35 meses de edad recibieron dos dosis (0,5 ml) de VaxigripTetra.

La mayoría de las reacciones surgieron en general en los 3 días siguientes a la vacunación y se resolvieron de forma espontánea de 1 a 3 días después de su aparición. Estas reacciones fueron de intensidad leve.

Para todas las poblaciones, incluida la totalidad del grupo de niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (entre 52,8 % y 56,5 % en los niños de 3 a 17 años de edad y adultos, 26,8% en niños de 6 a 35 meses de edad y 25,8 % en las personas mayores). En la subpoblación de niños de menos de 24 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue la irritabilidad (32,3%).

En la subpoblación de niños de 24 a 35 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue el malestar (26,8%).

Las otras reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron las siguientes:

- En los adultos: cefalea (27,8 %), mialgia (23 %) y malestar (19,2 %),
- En las personas mayores: cefalea (15,6 %) y mialgia (13,9 %),

- En los niños de 9 a 17 años de edad: mialgia (29,1 %), cefalea (24,7 %), malestar (20,3 %) e hinchazón en el lugar de la inyección (10,7 %),
- En los niños de 3 a 8 años de edad: malestar (30,7 %), mialgia (28,5 %), cefalea (25,7 %), hinchazón en el lugar de la inyección (20,5 %), eritema en el lugar de la inyección (20,4 %), induración en el lugar de la inyección (16,4 %), escalofríos (11,2 %).
- En todos los niños de 6 a 35 meses de edad: fiebre (20,4 %) y eritema en el lugar de la inyección (17,2 %),
- En los niños de menos de 24 meses de edad: pérdida del apetito (28,9 %), llanto anormal (27,1 %), vómito (16,1 %) y somnolencia (13,9 %),
- En los niños de 24 a 35 meses de edad: cefalea (11,9 %) y mialgia (11,6 %).
- Las reacciones adversas fueron, de manera general, menos frecuentes en las personas mayores que en los adultos y niños.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de la vacunación con VaxigripTetra durante ensayos clínicos.

Los eventos adversos están clasificados en términos de frecuencia según la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$);

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

Muy rara ($< 1/10.000$).

Adultos y personas mayores

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en los datos provenientes de 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad y de 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Linfadenopatía ⁽¹⁾	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad ⁽¹⁾ , reacciones alérgicas tales como eritema, urticaria ⁽¹⁾	Rara



REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
prurito ⁽²⁾ , prurito generalizado ⁽¹⁾ , dermatitis alérgica ⁽¹⁾ , angioedema ⁽¹⁾	
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuente
Sensación de vértigo ⁽³⁾	Poco frecuente
Somnolencia, parestesia	Rara
Trastornos vasculares	
Sofocos ⁽⁴⁾	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Disnea ⁽¹⁾	Rara
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea, náusea ⁽⁵⁾	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hiperhidrosis	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia ⁽¹⁾	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Malestar ⁽⁶⁾ Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente
Escalofríos, fiebre ⁽²⁾ Eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección	Frecuente
Fatiga Equimosis en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, calor en el lugar de la inyección	Poco frecuente
Astenia, síndrome pseudogripal Incomodidad en el lugar de la inyección ⁽¹⁾	Rara

(1) En adultos

(2) Poco frecuente en personas mayores

(3) Rara en adultos

(4) En personas mayores





(5) Rara en personas mayores

(6) Frecuente en personas mayores

Población pediátrica

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en los datos provenientes de 429 niños de 9 a 17 años de edad que recibieron una dosis de VaxigripTetra y de 884 niños de 3 a 8 años de edad que recibieron una o dos dosis de VaxigripTetra en función de sus antecedentes de vacunación antigripal.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Trombocitopenia ⁽¹⁾	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	
Gemidos ⁽²⁾ , agitación ⁽²⁾	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuente
Sensación de vértigo ⁽²⁾	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea, vómito ⁽²⁾ , dolor en la zona abdominal superior ⁽²⁾	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia ⁽²⁾	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Malestar, escalofríos ⁽³⁾	Muy frecuente
Dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección ⁽³⁾ , induración en el lugar de la inyección ⁽³⁾	
Fiebre	Frecuente
Equimosis en el lugar de la inyección	
Fatiga ⁽²⁾	Poco frecuente
Calor en el lugar de la inyección ⁽²⁾ , prurito en el lugar de la inyección ⁽⁴⁾	

⁽¹⁾ Informada en un niño de 3 años de edad

⁽²⁾ Informados en niños de 3 a 8 años de edad

⁽³⁾ Frecuente en niños de 9 a 17 años de edad



⁽⁴⁾ Informados en niños de 9 a 17 años de edad

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en datos que provienen de 1614 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis de VaxigripTetra.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	Poco frecuente
Reacciones alérgicas como prurito generalizado, erupción papulosa	Rara
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea ⁽¹⁾	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Vómito ⁽²⁾	Muy frecuente
Diarrea	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Mialgia ⁽³⁾	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Irritabilidad ⁽⁴⁾ , pérdida del apetito ⁽⁴⁾ , llanto anormal ⁽⁵⁾ , malestar ⁽³⁾ , fiebre, somnolencia ⁽⁵⁾ , dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuente
Escalofríos ⁽¹⁾ Induración en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección	Frecuente
Erupción en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, síndrome pseudogripal	Rara

⁽¹⁾ Informados en niños de 24 meses de edad y más

⁽²⁾ Poco frecuentes en niños de 24 meses de edad y más

⁽³⁾ Raros en niños de menos de 24 meses de edad

⁽⁴⁾ Raros en niños de 24 meses de edad y más

⁽⁵⁾ Informados en niños de menos de 24 meses de edad

En los niños de 6 meses a 8 años de edad, el perfil de tolerancia de VaxigripTetra fue el mismo después de la primera y la segunda inyección, con una tendencia a una incidencia menor de reacciones adversas después de la segunda inyección con respecto a la primera en niños de 6 a 35 meses de edad.

c. Posibles reacciones adversas



No existen datos de la tolerancia provenientes de la experiencia posterior a la comercialización de VaxigripTetra.

No obstante, las reacciones adversas siguientes se han informado con Vaxigrip durante los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la comercialización, y es probable que se presenten en las personas que reciben VaxigripTetra.

- Trastornos del sistema inmunológico

Reacción alérgica grave: choque

Reacciones alérgicas: erupción, eritema generalizado

- Trastornos del sistema nervioso

Síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuritis, neuralgia, convulsiones, encefalomielitis

- Trastornos vasculares

Vasculitis, tales como púrpura de Henoch-Schönlein, con afección renal transitoria en algunos casos.

d. Otras poblaciones especiales

El perfil de tolerancia de VaxigripTetra observado en un número limitado de sujetos que presentan comorbilidad incluso en los estudios clínicos no difiere del observado en la población general. Además, los estudios realizados con Vaxigrip en pacientes que han tenido un trasplante de riñón y pacientes asmáticos no mostraron ninguna diferencia importante en términos del perfil de tolerancia de Vaxigrip en estas poblaciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si usted o su hijo experimentan cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero/a, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones con VaxigripTetra.

Con base en la experiencia clínica adquirida con Vaxigrip, VaxigripTetra puede ser administrada al mismo tiempo que otras vacunas. Deben usarse lugares de inyección distintos y agujas diferentes en caso de administración concomitante.

La respuesta inmunitaria puede verse reducida si el paciente está recibiendo un tratamiento inmunosupresor.





Tras la vacunación antigripal, se han observado resultados falsamente positivos de las pruebas serológicas que utilizan el método ELISA para detectar los anticuerpos contra HIV1, hepatitis C, y sobre todo HTLV1. La técnica Western Blot descarta los resultados falsamente positivos de las pruebas ELISA. Los resultados falsamente positivos podrían deberse a la respuesta de IgM inducida por la vacuna.

Vía de administración:

Intramuscular o subcutánea profunda

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Según la experiencia clínica adquirida con la vacuna trivalente, la revacunación anual con la vacuna antigripal se recomienda dada la duración de la inmunidad conferida por la vacuna y porque las cepas del virus gripal en circulación pueden cambiar de un año a otro.

Adultos: una dosis de 0,5 ml.

Población pediátrica

- Niños de 6 meses a 17 años de edad: una dosis de 0,5 ml.
- En los niños menores de 9 años de edad que no han sido vacunados anteriormente, deberá administrarse una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.
- Niños de menos de 6 meses de edad: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de VaxigripTetra. No se dispone de ningún dato.

Forma de administración

La vacuna debe inyectarse por vía intramuscular o subcutánea.

La inyección intramuscular se realiza de preferencia en la región anterolateral del muslo (o en el músculo deltoides si la masa muscular es suficiente) en niños de 6 a 35 meses de edad, o en el músculo deltoides en niños a partir de 36 meses y en adultos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181130053



- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181130053
- RCP allegado mediante radicado No. 20181130053

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

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Físicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, la Sala considera que el interesado debe:

-Generar estrategias para evitar los errores de medicación evidenciados durante la exposición post autorización.

-Establecer estrategias de farmacovigilancia activa para el seguimiento a la efectividad de la cepa adicional de la vacuna, descrita como información faltante.

-Allegar PSUR -PBRER post comercialización.

3.2.3. RENOVAIONES

3.2.3.1. ACTEMRA CONCENTRADO PARA INFUSIÓN 80mg/ 4mL ACTEMRA CONCENTRADO PARA INFUSIÓN 200mg/ 10mL

Expediente : 20002629
Radicado : 20181130660
Fecha : 29/06/2018
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.

Composición:
Cada 4mL contiene 80mg de Tocilizumab





Cada 10mL contiene 200mg de Tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp):

Tocilizumab, en combinación con Metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) en pacientes de dos o más años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con Metotrexato. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al Metotrexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs):

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes de dos o más años de edad. Puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Todas las indicaciones:

Infecciones

En pacientes tratados con inmunodepresores, incluido el tocilizumab, se han descrito infecciones graves, y a veces mortales. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, se suspenderá la administración de tocilizumab hasta que la infección esté



controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

Se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo tratamientos biológicos contra la AR, la AIJp o la AIJs de grado moderado o grave para detectar infecciones graves, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de inflamación aguda asociada a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes y a los padres o tutores de los menores con AIJp o AIJs que debe consultar de inmediato a un profesional sanitario si apareciera algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se instaure el tratamiento adecuado.

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab se usará con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Se evaluará cuanto antes a los pacientes con síntomas que puedan indicar una diverticulitis complicada, a fin de identificar precozmente una perforación gastrointestinal.

Tuberculosis

Tal como se recomienda cuando se administran otros tratamientos biológicos en la AR, la AIJp o la AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se someterá a los pacientes a pruebas de detección de una posible infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de comenzar la administración de tocilizumab.

Vacunaciones

Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con el tocilizumab, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de microorganismos vivos a los pacientes tratados con tocilizumab.





En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento (abierto), pacientes adultos que padecían AR y fueron tratados con tocilizumab y MTX presentaron una respuesta eficaz tanto a la vacuna antineumocócica icositrivalente de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la observada en pacientes tratados sólo con MTX.

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes con AIJp o AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se pongan al día en cuanto a la vacunación, siempre que sea posible, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con el tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación, o alguna reacción de hipersensibilidad previa. En la experiencia poscomercialización, se han referido casos con desenlace mortal con el tocilizumab i.v. En algún caso, estos eventos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Se debe disponer del tratamiento apropiado para utilizarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la infusión de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones de hipersensibilidad graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

Hepatopatía activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las aminotransferasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

Reactivación vírica

Se han descrito casos de reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con la administración de tratamientos biológicos para la AR. En estudios clínicos del tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de detección de la hepatitis.





Trastornos desmielinizantes

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente no se conoce el potencial de desmielinización central con el tocilizumab.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Síndrome de activación de los macrófagos

El síndrome de activación de los macrófagos es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede surgir en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha estudiado el tocilizumab en pacientes durante un episodio de síndrome de activación de los macrófagos activo.

Abuso y dependencia de fármacos

No se han realizado estudios sobre la capacidad del tocilizumab de causar dependencia. Ahora bien, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab provoque dependencia.

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. No obstante, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab afecte a dicha capacidad.

Pruebas de laboratorio

Artritis reumatoide, AIJp y AIJs

Neutropenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se asoció a infecciones graves en los estudios clínicos.





Se procederá con cautela cuando se plantee comenzar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con cifras de neutrófilos bajas, por ejemplo con una CAN $<2 \times 10^9/L$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una CAN $<0,5 \times 10^9/L$.

En la AR, la cifra de neutrófilos debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados de la CAN en 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Trombocitopenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una reducción del número de plaquetas. La disminución de la cifra de plaquetas relacionada con el tratamiento no se asoció a eventos hemorrágicos graves en los ensayos clínicos.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con una cifra de plaquetas $<100 \times 10^3/\mu l$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una cifra de plaquetas $<50 \times 10^3/\mu l$.

En la AR, la cifra de plaquetas debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de plaquetas en 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Elevación de las aminotransferasas hepáticas

En los ensayos clínicos se han observado elevaciones leves y moderadas de las aminotransferasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab, sin que el cuadro evolucionara hacia una lesión hepática. Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo: MTX) en combinación con el tocilizumab.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de la ALT o la AST más de 1,5 veces por encima del límite





superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con valores de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN.

En la AR, se debe controlar la concentración de ALT y AST 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las concentraciones de las aminotransferasas en 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, la concentración de ALT y AST debe controlarse en el momento de la segunda infusión y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Parámetros lipídicos

Se han observado elevaciones de parámetros lipídicos como el colesterol total, los triglicéridos o el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL).

En la AR, la AIJp y la AIJs, la evaluación de los parámetros lipídicos se llevará a cabo 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tratará a los pacientes conforme a las pautas clínicas locales.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.:

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de extensión.

La población global de control comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio del régimen de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1.870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.





La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de extensión sin enmascaramiento de los estudios. De los 4.009 pacientes de esta población, 3.577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3.296, durante al menos 1 año; 2.806, durante un mínimo de 2 años, y 1.222, durante 3 años.

Las reacciones adversas (RA) se enumeran según la importancia clínica para el paciente. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 1: Resumen de las RA en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato u otro FAME en la población global de control.

(Remitirse al documento CDS 8, en la carpeta “Prescriptor información, inserto” de este trámite)

Infecciones

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 127 episodios por 100 años-paciente, frente a 112 episodios por 100 años-paciente en el grupo de placebo + FAME. En la población global de exposición, la tasa general de infección con el tocilizumab fue de 108 episodios por 100 años de exposición-paciente.

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de infecciones graves (bacterianas, víricas y fúngicas) con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 5,3 episodios por 100 años de exposición-paciente, en comparación con 3,9 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo de placebo + FAME. En el estudio de la monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del tocilizumab y de 1,5 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del MTX.

En la población global de exposición, la tasa general de infecciones graves fue de 4,7 episodios por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas —algunas con desenlace mortal— fueron las siguientes: neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, septicemia y artritis bacteriana. También se han descrito casos de infecciones oportunistas.

Perforación gastrointestinal





En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa general de perforación gastrointestinal con el tocilizumab fue de 0,26 episodios por 100 años-paciente. En la población global de exposición, la tasa general de perforaciones gastrointestinales fue de 0,28 episodios por 100 años-paciente. Los informes de perforaciones gastrointestinales con el tocilizumab las describieron principalmente como complicaciones de una diverticulitis como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal baja, fístula y absceso.

Reacciones a la infusión

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, se registraron eventos adversos asociados a la infusión (determinados eventos que tuvieron lugar durante la infusión o en las 24 horas posteriores a la misma) en el 6,9% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME y en el 5,1% de los que recibieron placebo + FAME. Los eventos notificados durante la infusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión arterial; los notificados en las 24 horas siguientes a la infusión consistieron en cefalea y reacciones cutáneas (exantema, urticaria). Estos eventos no limitaron el tratamiento.

La tasa de anafilaxia (observada en un total de 6/3.778 pacientes) fue varias veces mayor en el grupo de 4 mg/kg que en el grupo de 8 mg/kg. En 13 de los 3.778 pacientes (0,3%) tratados con tocilizumab en los ensayos clínicos comparativos y sin enmascaramiento, se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab que hicieron preciso suspender el tratamiento. Estas reacciones se observaron generalmente durante la segunda a la quinta infusión de tocilizumab.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración se determinó la presencia de anticuerpos anti-tocilizumab en 2.876 pacientes. Se detectaron anticuerpos en 46 de ellos (1,6%), 5 de los cuales sufrieron una reacción de hipersensibilidad médicamente importante que implicó la retirada. Treinta pacientes (1,1%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Artritis reumatoide precoz

En el estudio VI (WA19926) se evaluó a 1.162 pacientes con artritis reumatoide precoz, moderada o grave que no habían recibido anteriormente tratamiento con MTX o con un producto biológico. Las características generales de la seguridad que se





observaron en los grupos de tratamiento con tocilizumab estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab (v. tabla 1).

Monoterapia: tocilizumab en comparación con adalimumab

En un estudio de 24 semanas con doble enmascaramiento y grupos paralelos (monoterapia con tocilizumab en dosis de 8 mg/Kg por vía i.v. cada 4 semanas [n = 162] en comparación con adalimumab en dosis de 40 mg por vía s.c. cada 2 semanas [n=162]), el perfil general de eventos adversos fue similar con el tocilizumab y con el adalimumab. La proporción de pacientes con eventos adversos graves estaba equilibrada en ambos grupos de tratamiento (11,7% con tocilizumab y 9,9% con adalimumab); los más frecuentes fueron las infecciones (3,1% en cada grupo). Ambos tratamientos del estudio indujeron el mismo tipo de cambios en las variables analíticas de valoración de la seguridad (disminución de la cifra de neutrófilos y plaquetas, aumento de la concentración de ALT, AST y lípidos), si bien la magnitud del cambio y la frecuencia de anomalías notables fue mayor con el tocilizumab que con el adalimumab. Cuatro (2,5%) pacientes del grupo del tocilizumab y 2 (1,2%) del grupo del adalimumab presentaron una disminución de la cifra de neutrófilos de grado 3 o 4 según los CTC (criterios terminológicos comunes referentes a los eventos adversos). Once (6,8%) pacientes del grupo del tocilizumab y 5 (3,1%) del grupo del adalimumab presentaron un aumento de la concentración de ALT de grado ≥ 2 según los CTC. La media del aumento de la concentración de colesterol LDL respecto al inicio del estudio fue de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) en el grupo del tocilizumab y de 0,19 mmol/L (7 mg/dL) en el grupo del adalimumab. La seguridad observada en el grupo del tocilizumab estaba en consonancia con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, y no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas (v. tabla 1).

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La seguridad del tocilizumab i.v. se estudió en 188 pacientes pediátricos, de 2-17 años, con AIJp. La exposición total de los pacientes en la población global de exposición al tocilizumab fue de 184,4 años-paciente. En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJp fueron similares a los observados en pacientes con AR y con AIJs.

Infecciones

La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100 años-paciente. Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue



numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2%) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs.

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

Inmunogenicidad

Un paciente del grupo de peso <30 kg tratado con 10 mg/kg desarrolló anticuerpos contra el tocilizumab sin presentar una reacción de hipersensibilidad, y posteriormente abandonó el estudio.

Artritis idiopática juvenil sistémica

La seguridad del tocilizumab i.v. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido al empeoramiento de la enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.



En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR.

Infecciones

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente.

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

Inmunogenicidad



Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

Alteraciones analíticas

Alteraciones hematológicas

Neutrófilos

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,4% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME, en comparación con $<0,1\%$ en los pacientes que recibieron placebo + FAME. Aproximadamente la mitad de los casos de CAN $<1 \times 10^9/L$ tuvieron lugar en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron casos de disminución hasta valores $<0,5 \times 10^9/L$ en el 0,3% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME. No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de neutrófilos se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico ordinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil sistémica



Durante el control analítico ordinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu l$ en el 1,7% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME tradicionales, en comparación con $<1\%$ de los pacientes que recibieron placebo + FAME tradicionales, sin eventos hemorrágicos asociados. En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de plaquetas se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico ordinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$, sin eventos hemorrágicos asociados.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico ordinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab presentaron una disminución del número de plaquetas hasta $\leq 100 \times 10^3/\mu l$. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu l$ en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

Elevación de la concentración de enzimas hepáticas





Artritis reumatoide

Administración i.v.:

Durante los ensayos comparativos de 6 semanas de duración, se observaron elevaciones transitorias de la concentración de ALT y AST más de 3 veces por encima del LSN en el 2,1% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab, en comparación con el 4,9% de los pacientes tratados con MTX, y en el 6,5% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo + FAME. La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (como el MTX) a la monoterapia con tocilizumab dio lugar a una mayor frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de la concentración de ALT y AST más de 5 veces superiores al LSN en el 0,7% de los pacientes que recibieron tocilizumab en monoterapia y en el 1,4% de los pacientes tratados con tocilizumab + FAME; en la mayoría de los casos se suspendió el tratamiento con tocilizumab. Estas elevaciones no se asociaron a ningún aumento clínicamente importante de la bilirrubina directa, ni tampoco a signos clínicos de hepatitis o de insuficiencia hepática. Durante el control analítico ordinario, la incidencia una concentración de bilirrubina indirecta por encima del LSN fue del 6,2% en los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en la población global de control.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de la concentración de ALT y AST se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses. En el estudio VI, los pacientes adultos con AR precoz activa (media de la duración de la enfermedad ≤ 6 meses) moderada o grave que no habían recibido previamente MTX presentaron más elevaciones pasajeras de la concentración de ALT más de 3 veces por encima del LSN en comparación con la población global de control. Esto se observó en los pacientes tratados con tocilizumab y en los pacientes que recibieron MTX en monoterapia.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico ordinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y <1% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica





Durante el control analítico ordinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

Durante el control analítico ordinario en los ensayos comparativos de 6 meses, se observaron elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) en pacientes tratados con tocilizumab. Aproximadamente el 24% de los pacientes que recibieron tocilizumab en ensayos clínicos presentaron elevaciones mantenidas del colesterol total $>6,2$ mmol/L (240 mg/dl), y el 15% presentaron un aumento sostenido del colesterol LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dl).

En la mayoría de los pacientes no aumentaron los índices aterogénicos, y las elevaciones del colesterol total respondieron al tratamiento con hipolipemiantes.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico ordinario en la población global de exposición al tocilizumab, se registró una elevación del colesterol total más de 1,5-2 veces por encima del LSN en un paciente (0,5%) y una elevación del colesterol LDL más de 1,5-2 veces por encima del LSN en un paciente (0,5%).

Artritis idiopática juvenil sistémica



Durante el control analítico ordinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de >1,5 veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de >1,5 veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, el patrón y la incidencia de las elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los datos del ensayo comparativo de 12 semanas.

Sobredosis

Son pocos los datos disponibles sobre la sobredosis de tocilizumab. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental en el que un paciente con mieloma múltiple recibió una dosis única de 40 mg/kg i.v. No se observaron reacciones adversas. No se registraron reacciones adversas graves en voluntarios sanos que recibieron una dosis única de hasta 28 mg/kg, i.v., aunque sí se observó una neutropenia limitante de la dosis.

Interacciones:

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) o los corticosteroides en el aclaramiento del tocilizumab.

La administración concomitante de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX 1 vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Así pues, la administración de un inhibidor potente de las citocinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.

En estudios in vitro con hepatocitos humanos cultivados se ha demostrado que la IL-6 reduce la expresión del CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.





El efecto del tocilizumab en las enzimas del CYP450 (salvo el CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho o cuando la dosis se ajusta individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, las concentraciones de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57% una semana después de administrar una dosis única de tocilizumab hasta unos valores similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

Cuando se inicie o suspenda el tratamiento con tocilizumab, se hará el seguimiento de los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por el CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, antagonistas del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiazepinas), ya que quizá sea preciso ajustar las dosis de estos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su prolongada semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

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

Dosificación y Grupo etario:
Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro producto biológico medicinal requiere del consentimiento del médico prescriptor.

Para pacientes adultos con AR, tocilizumab es administrado como una infusión i.v. o una inyección s.c.

Para pacientes con AIJp o con AIJs, el tocilizumab se administra en infusión i.v.

La formulación de tocilizumab i.v. debe diluirla un profesional sanitario con solución salina al 0,9% (m/v), aplicando una técnica aséptica.

Se recomienda que la infusión i.v. de tocilizumab tenga una duración de 1 hora.

Artritis reumatoide [formulación i.v.]

Régimen de administración i.v.:





La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 8 mg/kg, administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pesen >100 kg, no se recomienda administrar dosis >800 mg por infusión.

La formulación i.v. de tocilizumab no debe administrarse por vía s.c.

Recomendaciones para modificar la dosis en la AR:

(Remitirse a las tablas de la sección 2.2 Posología y forma de administración, CDS de Marzo de 2014).

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) [sólo formulación i.v.]

La dosis recomendada de tocilizumab en los pacientes con AIJp es de:

- 10 mg/kg en los pacientes que pesen <30 kg,
- 8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥30 kg, administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v. El cambio de la dosis sólo se basará en el cambio del peso del paciente a lo largo del tiempo. Tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

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 CDS 11.0 – Marzo 2014
- versión CDS 11.0 – Marzo 2014

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





**3.2.3.2 KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL
KADCYLA POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL**

Expediente : 20058197
Radicado : 20181132848
Fecha : 04/07/2018
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Patheon Manufacturing Servicesinv LLC
Fabricante : F. Hoffmann-La Roche Ltd

Composición:

Cada vial contiene 100mg de Trastuzumab Emtansina
Cada vial contiene 160mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (Trastuzumab Emtansina/T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama her2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones:

Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (T-DM1) o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Los pacientes tratados con Kadcyla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con Kadcyla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal (v. 2.6



Reacciones adversas). Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyly en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con Kadcyly en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4) (v. 2.6 Reacciones adversas). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyly sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de Kadcyly en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepato biliares, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de Kadcyly. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 Posología y forma de administración.

No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con transaminasas séricas >2.5 veces el LSN o de bilirrubina total >1.5 veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcyly en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y bilirrubina total concomitante >2 veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) en pacientes tratados con Kadcyly. La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de HNR debe





considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (CT) del hígado pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de NHR, el tratamiento con Kadcylla ha de suspenderse definitivamente.

Kadcylla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcylla.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcylla corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda <40% en pacientes tratados con Kadcylla; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcylla y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcylla en pacientes con una FEVI <50%, previo a la iniciación del tratamiento. Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcylla en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con Kadcylla en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcylla se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe interrumpirse el tratamiento con Kadcylla. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcylla.

Posología y forma de administración: Modificación de la dosis).

Reacciones de hipersensibilidad





Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con Kadcyly se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

Trombocitopenia

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Se han descrito casos de episodios hemorrágicos con un desenlace fatal. En los ensayos clínicos con Kadcyly se han notificado casos graves de episodios hemorrágicos, incluida hemorragia del SNC; estos acontecimientos adversos no estaban relacionados con la etnia. En algunos de estos casos, los pacientes estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante.

Durante el tratamiento con Kadcyly debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de Kadcyly. No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcyly hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$). Véase 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con Kadcyly se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial. En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcyly debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos con Kadcyly se han observado reacciones secundarias a una extravasación. Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas





reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de Kadcyly. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Kadcyly en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Kadcyly se ha evaluado en más de 1871 pacientes en estudios clínicos. En la Información para rescribir del producto versión 6.0 de Agosto de 2015 página 8 tabla 6 hasta la página 11 tabla 7 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcyly en los estudios clínicos.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con Kadcyly no se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas en el ser humano. Estudios in vitro del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450 in vitro. La coadministración de Kadcyly con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

Vía de administración:

Infusión intravenosa (I.V.).

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma administración

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyly (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

Kadcyly debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.





Los pacientes tratados con Kadcylla deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Kadcylla debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (I.V.). (v. Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación). No se debe administrar en inyección I.V. lenta o rápida.

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcylla es de 3,6 mg/kg administrados en infusión I.V. cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de efectos secundarios inaceptables.

La dosis inicial se administrará en una infusión I.V. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcylla pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcylla debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la. Se suspenderá Kadcylla en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Dosis retrasadas u omitidas

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcylla, según las pautas que se presentan en las tablas 1-5 de la IPP del producto versión CDS 6.0 de Agosto de 2015.





La dosis de Kadcylla no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Pautas posológicas especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis de Kadcylla en pacientes ≥ 65 años (v. Uso en geriatría).

Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Kadcylla en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcylla en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para saber si puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcylla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcylla.

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. 20181132848

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





3.2.3.3. CLAIRYG 50 mg/ml, solución para infusión

Expediente : 20054178
Radicado : 20181137864
Fecha : 11/07/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : LFB Biomedicaments Lille site

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en casos de: Síndromes de Inmunodeficiencia Primaria (PID) con anomalías en la producción de anticuerpos:

- Agammaglobulinemias congénitas e Hipogammaglobulinemia congénita,
- Inmunodeficiencia variable común,
- Inmunodeficiencia combinada severa
- Síndrome de Wiskott Aldrich.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica, tras el fracaso de la profilaxis con antibióticos.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple en fase de meseta (estabilizado) que no hayan respondido a la vacunación anti- neumocócica.

Hipogammaglobulinemia en pacientes con un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH).

Infecciones recurrentes en niños infectados por VIH.

Terapia de inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en casos de:

Trombocitopenia inmune primaria (púrpura trombocitopénica idiopática, PTI) en caso de alto riesgo de hemorragia o antes de cirugía, para corregir el recuento plaquetario.

Síndrome de Guillain Barré

Enfermedad de Kawasaki.

Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC)





Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la preparación

Hipersensibilidad a inmunoglobulinas homologas, especialmente en casos muy raros de deficiencia de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos contra IgA.

Precauciones y advertencias:

Cada vez que Clairyg se administra a un paciente, el nombre y el número de lote del producto deben registrarse para mantener un vínculo entre el paciente y el número de lote del medicamento.

Algunos efectos secundarios graves pueden estar relacionados con la velocidad de infusión. La velocidad de infusión recomendada se debe cumplir estrictamente. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca a lo largo de la infusión para detectar signos de intolerancia.

Algunos efectos secundarios pueden ocurrir con mayor frecuencia:

- en caso de alta velocidad de infusión,
- durante la primera administración de una inmunoglobulina humana normal, o en casos raros, cuando hay un cambio en el producto de inmunoglobulina humana normal o cuando no ha habido tratamiento durante un tiempo prolongado.

Las posibles complicaciones a menudo se pueden evitar al garantizar que los pacientes:

- no son hipersensibles a la inmunoglobulina humana normal al infundir primero el producto lentamente ($\leq 1 \text{ ml / kg / h}$);
- son monitoreados de cerca durante la duración de la infusión. En particular, cuando reciben inmunoglobulinas humanas normales por primera vez, en el caso de un cambio de producto o cuando la última infusión se remonta mucho tiempo, estos pacientes deben ser seguidos durante la primera administración y durante una hora después del final de la infusión para detectar cualquier efecto adverso. Todos los demás pacientes deben ser controlados durante al menos 20 minutos después del final de la infusión.

En caso de efectos adversos, la velocidad de administración debe reducirse o detenerse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y la gravedad de los efectos adversos. En caso de shock, debe instituirse el tratamiento médico estándar de la condición de choque.

En todos los pacientes, la administración de IVIG requiere:

- hidratación adecuada antes del inicio de la infusión IVIg,
- monitoreo de la diuresis
- control de la creatinina sérica,
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa o medicamentos nefrotóxicos.

Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas reales son raras. Pueden aparecer en casos muy raros de deficiencia de IgA en pacientes que poseen anticuerpos anti-IgA.

La IGIV no está indicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA sin deficiencia de IgG.

En raras ocasiones, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una caída repentina de la presión sanguínea asociada con la anafilaxia, incluso en pacientes que han demostrado una buena tolerancia a la administración previa de inmunoglobulinas humanas normales.

Eventos tromboembólicos

Clínicamente, se reconoce la existencia de un vínculo entre la administración de IGIV y eventos tromboembólicos tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Estos eventos probablemente están relacionados con un aumento relativo en la viscosidad sanguínea debido a la alta ingesta de inmunoglobulinas en pacientes en riesgo. Se deben tomar precauciones al prescribir infusión de IGIV en pacientes obesos, en pacientes con factores de riesgo trombóticos preexistentes (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombóticos heredados o adquiridos, pacientes sometidos a períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que provocan un aumento de la viscosidad sanguínea).

En pacientes con riesgo trombótico, la IGIV se debe administrar a una dosis mínima y a una velocidad de infusión.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben terapia con IGIV. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o una edad mayor de 65 años.

En caso de insuficiencia renal, se debe considerar la interrupción de la IGIV.



Aunque estos casos de disfunción e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los IVIG que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como un estabilizador representó un número desproporcionado. En pacientes en riesgo, se debe considerar el uso de IgIV que no contenga estos excipientes. CLAIRYG no contiene sacarosa, maltosa o glucosa.

En pacientes con riesgo de falla renal aguda, la IgIV se debe administrar a la dosis más baja posible y a la velocidad de infusión.

En el caso de obesidad definida por un índice de masa corporal ≥ 30 , la dosis terapéutica de IgIV administrada en caso de inmunomodulación debe reducirse en un 20% o adaptarse al peso corporal magra calculado para evitar complicaciones renales agudas relacionadas con aumento en la presión oncótica y la viscosidad de la sangre.

Debido al contenido de manitol correspondiente a 32 mg / ml o 640 mg / kg para una dosis de 1 g / kg, CLAIRYG debe usarse con precaución en pacientes con terapia diurética y pacientes deshidratados.

Meningitis aséptica (MA)

Se han informado casos de meningitis aséptica en asociación con tratamientos con IgIV.

La interrupción de la IgIV permitió la remisión de la enfermedad de Alzheimer, sin secuelas, en pocos días.

Este síndrome generalmente ocurre entre varias horas y 2 días después del tratamiento con IgIV.

Los resultados de la prueba de líquido cefalorraquídeo a menudo son positivos con pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³ y se componen principalmente de células del linaje de granulocitos asociadas con hiperproteino-raquía de hasta varios cientos de mg / dl. AD puede ocurrir más a menudo con altas dosis (2g / kg) de IVIG

Anemia hemolítica

La IgIV puede contener anticuerpos contra grupos sanguíneos que podrían actuar como hemolisinas. Estos anticuerpos por la unión in vivo a las células rojas de la sangre del paciente, pueden inducir una reacción positiva a la antiglobulina directa (prueba de Coombs) y, raramente, hemólisis debido a un aumento del secuestro de





eritrocitos. Puede aparecer anemia hemolítica después de una hemólisis importante. La vigilancia de los signos y síntomas clínicos de la hemólisis se debe realizar en pacientes que reciben IGIV.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulinas humanas normales, el aumento transitorio en la concentración de diversos anticuerpos administrados puede ser responsable de resultados falsos positivos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos anti-eritrocitos como los anticuerpos anti-A, anti-B o anti-D puede interferir con algunas pruebas serológicas en los glóbulos rojos, como la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs directa).

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir la transmisión de agentes infecciosos por fármacos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen el examen clínico de los donantes, la identificación de marcadores específicos de infección en cada donación y las mezclas de plasma. Y la implementación en el proceso de fabricación de pasos efectivos para la inactivación / eliminación viral.

Sin embargo, cuando se administran fármacos preparados a partir de sangre o plasma humano, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes u otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas contra virus con envoltura tales como VIH, VHB y VHC, y contra virus sin envoltura VHA y parvovirus B19.

La experiencia clínica no informa la transmisión del virus de la hepatitis A o el parvovirus B19 por inmunoglobulinas, los anticuerpos presentes probablemente contribuyan a la seguridad del producto.

Deporte

Se atrae la atención de los atletas, esta especialidad que contiene manitol puede inducir una reacción positiva durante los controles antidopaje.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones mencionadas se aplican tanto a niños como a adultos.





Reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raro: Linfopenia

Trastornos del sistema inmunitario:

Raro: Shock anafiláctico

Frecuencia no conocida: Reacción de hipersensibilidad (que puede dar lugar a trastornos generales (malestar, escalofríos, hipertermia), de la piel (exantema, eritema, eczema, urticaria, prurito), respiratorio (broncoespasmo, dificultad respiratoria), y reacción en el lugar de inyección

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Meningitis aséptica, meningismo, trastornos meníngeos

Frecuente: Dolores de cabeza

Raro: Sensación vertiginosa

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: Eventos tromboembólicos (embolia pulmonar, trombosis venosa)

Poco Frecuente: hipertensión

Raro: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raro: Tos, Dolor orofaríngeo

Trastornos gastrointestinales

Poco Frecuente: Náusea, Vómitos

Raro: Dolor abdominal, Diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco Frecuente: Erupción, Erupción eritematosa

Raro: prurito

Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos

Pocos Frecuentes: Artralgia, Dolor en las extremidades

Raro: Dolor de espalda

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Pocos Frecuentes: Fiebre, Escalofríos, Astenia, Dolor en el punto de infusión, Sentirse frío, Inflamación en el sitio de infusión

Común: Dolor (Falta de precisión en el sitio y el tipo de dolor; efecto presentado por un solo paciente durante 14 infusiones)

Raro: Malestar

Investigaciones

Raro: Aumento de la creatinina en sangre (leve aumento reversible y transitorio sin impacto clínico), Prueba positiva indirecta de Coombs

Interacciones:



Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de Immunoglobulina puede disminuir por un periodo de al menos 6 semanas hasta 3 meses la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados tales como las de sarampión, rubeola, paperas y varicela. Después de administrar este producto se debe dejar un intervalo de 6 meses antes de vacunarse con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de rubeola, este impedimento puede persistir por más de un año. Por lo tanto los pacientes que reciben la vacuna del sarampión deben tener un status de chequeo de los anticuerpos

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y posología dependen de la indicación.

En terapia de reemplazo, la posología debe ser individualizada por paciente dependiendo de la respuesta farmacocinética y clínica. A continuación se describen las posologías como una guía.

Terapia de reemplazo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (PID):

El tratamiento debe alcanzar un nivel de IgG residual (es decir, medido antes de la siguiente administración de IGIV) de al menos 5 a 6 g / l. La persistencia de las infecciones puede llevar a mantener un umbral residual de IgG de 8 o 10 g / l.

Se necesitan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para alcanzar el equilibrio. La dosis de carga recomendada es de 0.4 a 0.8 g / kg administrada como una dosis única seguida de una dosis de al menos 0.2 g / kg cada tres a cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel residual de al menos 5 - 6 g / l se encuentra en el rango de 0.2 a 0.8 g / kg por mes. Cuando se alcanza el estado estable, el intervalo entre las administraciones varía entre 3 y 4 semanas. La aparición de infecciones puede requerir el uso temporal de infusiones más frecuentes.

Los niveles residuales de IgG deben medirse y analizarse a la luz de la incidencia de infecciones. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis para alcanzar niveles residuales más altos.

Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfóide crónica después del fracaso de la profilaxis antibiótica;
Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con





mieloma múltiple en fase de meseta (estabilizado) que no han respondido a la vacunación neumocócica; Infecciones recurrentes en niños infectados con VIH:

La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g / kg cada tres a cuatro semanas para asegurar un nivel de IgG residual (es decir, antes de la próxima inyección de IgIV) al menos 5 a 6 g / l.

Hipogammaglobulinemia en pacientes que tuvieron trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-SCH):

La dosis recomendada es de 0.2 a 0.4 g / kg cada tres a cuatro semanas. Los niveles residuales deben mantenerse por encima de 5 g / l.

Trombocitopenia inmune primaria:

Hay dos regímenes alternativos:

- 0.8 a 1 g / kg el primer día, posiblemente renovado dentro de los tres días
- 0.4 g / kg diariamente durante 2 a 5 días.

Este tratamiento puede renovarse en caso de recaída.

Síndrome de Guillain-Barré:

0.4 g / kg por día durante 5 días.

Enfermedad de Kawasaki:

1.6 a 2.0 g / kg deben administrarse en dosis divididas durante 2 a 5 días o 2 g / kg como dosis única. Los pacientes deben seguir un tratamiento asociado con ácido acetilsalicílico.

Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PIDC)

La dosis inicial es de 2 g / kg administrada durante 2 a 5 días consecutivos y se repite cada 4 semanas.

El efecto terapéutico debe evaluarse después de cada tratamiento. Si no hay efecto terapéutico después de 3 ciclos, se debe interrumpir el tratamiento. La continuación del tratamiento más allá de los 4 meses debe ser evaluada por los médicos según la respuesta del paciente y la respuesta a largo plazo.

La dosis y los intervalos de administración se deben adaptar caso por caso, de acuerdo con la evolución de la patología.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Terapia de reemplazo en	- dosis de carga:	- cada 3 a 4



inmunodeficiencia primaria	0.4 a 0.8 g / kg -dosis de mantenimiento: 0,2 a 0,8 g / kg	semanas para obtener un nivel de IgG residual de al menos 5 a 6 g / l
Tratamiento de sustitución en inmunodeficiencia secundaria	0.2- 0.4 g/kg 0.2 - 0.4 g/kg	- cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel de IgG residual de al menos 5 a 6 g / l
Niños infectados con VIH	0.2 a 0.4 g / kg	- cada 3 a 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (<4 g / l) en pacientes que tenían aloinjerto de células madre hematopoyéticas		- cada 3 a 4 semanas para obtener un nivel de IgG residual superior a 5 g / l.
Tratamiento inmunomodulador Trombocitopenia inmune primaria	0.8 a 1 g / kg o 0.4 g / kg / d	- el día 1, posiblemente repetido en 3 días - durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0.4 g / kg / día	- durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1.6 a 2 g / kg o 2 g / kg	- en dosis divididas durante 2 a 5 días en combinación con ácido acetilsalicílico - en una dosis única en combinación con ácido acetilsalicílico
Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas	2 g / kg	- cada 4 semanas en varias dosis repartidas en 2 a 5 días

Población pediátrica

La dosificación en niños y adolescentes (0 a 18 años) es idéntica a la de los adultos, la dosis para cada indicación se calcula de acuerdo con el peso corporal y se ajusta de acuerdo con el curso clínico de las patologías antes mencionadas.

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 AR/17E128/01
- Información para rprescribir versión AR/17E128/01

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

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Fisicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.3.4. ALBÚMINA HUMANA 20%

Expediente : 19992217
Radicado : 20181140530
Fecha : 13/07/2018
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:
Cada 1000mL de solución contiene 200g de Albumina Humana

Forma farmacéutica:
Solución para infusión

Indicaciones:
Restablecimiento y mantenimiento del volumen de sangre circulante donde se ha demostrado la deficiencia de volumen, y el uso de un coloide es apropiado.

La elección de la albúmina en lugar del coloide artificial dependerá de la situación clínica de cada paciente, basándose en las recomendaciones oficiales.





Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los preparados de albúmina o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico requiere la suspensión inmediata de la inyección. En caso de shock, debe ser implementado el tratamiento médico estándar para el shock.

La albúmina debe utilizarse con precaución en condiciones en las que la hipervolemia y sus consecuencias o hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplos de tales condiciones son:

- Insuficiencia cardiaca descompensada
- Hipertensión
- Varices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anemia severa
- Anuria renal y post-renal

Reacciones adversas:

Clasificación de sistema de órganos	Reacciones (Frecuencia desconocida)*
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico Reacción anafiláctica hipersensibilidad
Desórdenes psiquiátricos	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
Trastornos cardiacos	Taquicardia bradicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión Hipertensión enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea
Desórdenes gastrointestinales	náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Urticaria Edema angioneurótico Rash eritematoso hiperhidrosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia escalofríos



*No se puede estimar a partir de los datos disponibles

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis requerida depende de la talla del paciente, de la gravedad del trauma o enfermedad, y de las pérdidas continuas de líquidos y proteínas. Se deben utilizar medidas de idoneidad del volumen circulante y no de los niveles de albúmina plasmática para determinar la dosis requerida.

Si se va a administrar la albúmina humana, el rendimiento hemodinámico debe ser controlado regularmente; esto puede incluir:

- presión arterial y frecuencia del pulso
- presión venosa central
- presión arterial de la arteria pulmonar
- producción de orina
- electrolitos
- hematocrito/hemoglobina

Población pediátrica

Los datos sobre el uso de Albúmina Humana 20% en niños son limitados; por lo tanto, el producto sólo debe ser administrado a estas personas si los beneficios superan claramente los riesgos potenciales

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. 20181140530
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181140530





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

Asi mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Fisicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.3.5. MIRCERA SOLUCIÓN INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 50 µg / 0.3 mL
MIRCERA SOLUCIÓN INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 75 µg / 0.3 mL
MIRCERA SOLUCIÓN INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 100 µg / 0.3 mL
MIRCERA SOLUCIÓN INYECTABLE JERINGA PRELLENADA 150 µg / 0.3 mL

Expediente : 19988126/19988133/19988117/19988123
Radicado : 2017188941 / 20181132850
Fecha : 04/07/2018
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Roche Diagnostics GmbH

Composición:

- Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 50mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta
- Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 75mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta
- Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 100mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta
- Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 150mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta

Forma farmacéutica: Solución Inyectable





Indicaciones: Mircera está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados.

Contraindicaciones:

Mircera está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipertensión no controlada.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Se recomiendan suplementos de hierro para todos los pacientes con valores de ferritina sérica por debajo de 100 µg/l o cuya saturación de la transferrina sea inferior al 20%.

Para tener la seguridad de una eritropoyesis eficaz, se deben evaluar las reservas de hierro en todos los pacientes antes del tratamiento y durante el mismo.

Falta de efecto:

Las causas más frecuentes de una respuesta incompleta a los EE son un déficit de hierro y las enfermedades inflamatorias. Los trastornos siguientes también pueden menoscabar la eficacia terapéutica de los EE: pérdida crónica de sangre, fibrosis medular, sobrecarga alumínica grave debida al tratamiento de una insuficiencia renal, déficit de ácido fólico o vitamina B12 y hemólisis. Si pueden excluirse todos los trastornos antedichos y el paciente sufre una caída repentina de la hemoglobina asociada a reticulocitopenia y anticuerpos contra la eritropoyetina, debe considerarse la conveniencia de un examen de la médula ósea para determinar si existe aplasia eritrocitaria pura (AEP). Si se diagnostica una AEP, ha de retirarse MIRCERA y no se debe cambiar a los pacientes a otro EE.

AEP:

Se ha notificado AEP causada por anticuerpos anti-eritropoyetina en asociación con EE, incluido MIRCERA. Se ha observado que estos anticuerpos tienen una reacción cruzada con todos los EE, por lo que los pacientes con sospecha o confirmación de presentar anticuerpos contra la eritropoyetina no deben cambiarse a MIRCERA.

Concentración de hemoglobina:

En pacientes con IRC, la concentración de hemoglobina de mantenimiento no debe rebasar el límite superior de la concentración deseada de hemoglobina recomendada en el apartado Posología y forma de administración. En estudios clínicos se ha



observado un aumento del riesgo de fallecimiento y acontecimientos cardiovasculares graves con la administración de agentes estimuladores de la eritropoyesis para alcanzar una concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,45 mmol/l). En estudios clínicos controlados no se han demostrado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se ha incrementado la concentración de hemoglobina por encima del valor necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar una transfusión sanguínea.

Vigilancia de la tensión arterial:

Como con otros EE, la tensión arterial puede elevarse durante el tratamiento de la anemia con Mircera. La tensión arterial debe controlarse adecuadamente antes del tratamiento con Mircera, al comenzarlo y durante su desarrollo. Si resulta difícil controlar la tensión arterial farmacológicamente o con medidas dietéticas, se reducirá la dosis de Mircera o se suspenderá su administración.

Efecto sobre el crecimiento tumoral:

MIRCERA, al igual que otros EE, es un factor del crecimiento que fundamentalmente estimula la producción eritrocitaria. Receptores de la eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que los EE puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor canceroso. En estudios clínicos controlados en los que se administraron epoetinas a pacientes con distintos tipos de cáncer, incluidos los de cabeza y cuello y de mama, hubo una mortalidad excesiva no explicada.

Mircera no está aprobado para el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer.

La seguridad y la eficacia de Mircera no se conoce en pacientes con hemoglobinopatías, convulsiones o una cifra de plaquetas superior a $500 \times 10^9/l$. Por consiguiente, ha de procederse con especial precaución en estos pacientes.

El uso indebido de Mircera por personas sanas puede llevar a un aumento excesivo de la concentración de hemoglobina, el cual a su vez puede asociarse con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales.

Existe el riesgo de hemorragia gastrointestinal y eventos trombóticos, incluido el embolismo con el uso de Mircera.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas





No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Mircera en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. Ahora bien, no se espera ningún efecto considerando el mecanismo de acción y el conocido perfil de seguridad toxicológica de Mircera.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado ningún estudio de interacción. Los resultados clínicos no muestran ninguna interacción de Mircera con otros medicamentos. El efecto de otros fármacos en la farmacocinética y la farmacodinámica de Mircera se ha estudiado mediante un análisis poblacional. Los datos obtenidos no revelan ningún efecto de medicaciones concomitantes en la farmacocinética y la farmacodinámica de Mircera.

Reacciones adversas:

Estudios clínicos:

La base de datos de seguridad de Mircera correspondiente a los estudios clínicos controlados tenía 3.042 pacientes con IRC, de los que 1.939 recibieron tratamiento con Mircera y 1.103 con otros EE.

De acuerdo con los resultados obtenidos en estos 1.939 pacientes, cabe esperar reacciones adversas en aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con Mircera. La reacción adversa más común ha sido la hipertensión (frecuente).

Para clasificar la frecuencia de las reacciones adversas atribuidas a Mircera en los estudios clínicos controlados se han utilizado los descriptores siguientes: frecuente ($>1/100$ y $<1/10$), nada frecuente ($>1/1.000$ y $<1/100$) y escasa ($>1/10.000$ y $<1/1.000$).

Tabla 3: Reacciones adversas atribuidas a MIRCERA en los estudios clínicos controlados en pacientes con IRC.

(Remitirse al documento CDS 8, en la carpeta “Prescriptor información, inserto” de este trámite)

La frecuencia de todos los demás acontecimientos adversos notificados atribuidos a Mircera fue escasa y en la mayoría de los casos de intensidad leve o moderada. Estos acontecimientos adversos eran compatibles con la comorbilidad conocida en la población.

Alteraciones analíticas:





Durante el tratamiento con Mircera en los estudios clínicos se observó un leve descenso del recuento plaquetario, pero que permaneció dentro de los valores normales.

Se registraron recuentos de plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/l$ en el 5% de los pacientes tratados con Mircera y en el 2% de los que habían recibido otros EE.

Poscomercialización:

Se ha notificado aplasia eritrocitaria pura (AEP) causada por anticuerpos antieritropoyetina asociada al tratamiento con MIRCERA (Advertencias y precauciones generales).

Se han referido casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado ningún estudio de interacción. Los resultados clínicos no muestran ninguna interacción de Mircera con otros medicamentos. El efecto de otros fármacos en la farmacocinética y la farmacodinámica de Mircera se ha estudiado mediante un análisis poblacional. Los datos obtenidos no revelan ningún efecto de medicaciones concomitantes en la farmacocinética y la farmacodinámica de Mircera.

Vía de administración:

Subcutánea (s.c) o intravenosa (i.v).

Dosificación y Grupo etario:

Dosis habitual

Gracias a su semivida de eliminación más larga, Mircera se administra con menor frecuencia que otros estimuladores de la eritropoyesis (EE).

El tratamiento con Mircera requiere la supervisión de un profesional sanitario.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.





Mircera puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igual de adecuados para la inyección subcutánea de MIRCERA. Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y periódicamente después.

Pacientes no tratados actualmente con un estimulador de la eritropoyesis:

Pacientes no dializados. Para elevar la cifra de hemoglobina por encima de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg de peso una vez al mes, en inyección subcutánea. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg de peso una vez cada dos semanas, en inyección i.v. o s.c. única.

Pacientes dializados. Para elevar la cifra de hemoglobina por encima de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dosis inicial recomendada de 0,6 µg/kg de peso puede administrarse una vez cada dos semanas, en inyección i.v. o s.c. única.

La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), debe reducirse la dosis aproximadamente en un 25%. Si la cifra de hemoglobina supera los 13 g/dl (7,45 mmol/l), debe interrumpirse el tratamiento hasta que descienda a menos de 13 g/dl, para proseguirlo después con una dosis aproximadamente un 50 % inferior a la anterior. En las regiones donde el límite superior de la concentración de hemoglobina se haya establecido en 12 g/dl, se considerarán ajuste de la dosis del 25 %. Una vez interrumpido el tratamiento, cabe esperar un descenso de la cifra de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados una vez cada dos semanas cuya concentración de hemoglobina sea superior a 10 g/dl (6,21 mmol/l) pueden recibir MIRCERA una vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada una vez cada dos semanas. La dosis no debe ajustarse más de una vez al mes.

Pacientes tratados actualmente con un estimulador de la eritropoyesis:



Los pacientes tratados actualmente con un EE pueden cambiar a Mircera en una dosis mensual o, si se prefiere, una cada dos semanas, administrado en inyección i.v. o s.c.

única. La dosis inicial de Mircera se establece a partir de la dosis semanal anterior de darbepoetina alfa o epoetina en el momento de la sustitución, según se muestra en las tablas 1 y 2. La primera inyección de Mircera debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina alfa o epoetina.

Tabla 1. Conversión de epoetina alfa

Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana)	Dosis de MIRCERA	
	Una vez al mes ($\mu\text{g}/\text{mes}$)	Una vez cada dos semanas ($\mu\text{g}/2 \text{ sem}$)
<8.000	120	60
8.000-16.000	200	100
>16.000	360	180

Tabla 2. Conversión de darbepoetina alfa

Dosis semanal anterior de darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis de MIRCERA	
	Una vez al mes ($\mu\text{g}/\text{mes}$)	Una vez cada dos semanas ($\mu\text{g}/2 \text{ sem}$)
<40	120	60
40-80	200	100
>80	360	180

Si se requiere un ajuste posológico para mantener la concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), debe reducirse la dosis aproximadamente en un 25%-50%. Si la cifra de hemoglobina supera los 13 g/dl (8,07 mmol/l), debe interrumpirse el tratamiento hasta que descienda a menos de 13 g/dl, para proseguirlo después con una dosis aproximadamente un 50 % inferior a la anterior. En las regiones donde el límite superior de la concentración de hemoglobina sea de 12 g/dl, se debe considerar un ajuste de la dosis del 25 %. Una vez interrumpido el tratamiento, cabe esperar un descenso de la cifra de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de una vez al mes.



Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con Mircera es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

Dosis no administradas

Si no se ha administrado una dosis de Mircera, deberá hacerse después lo antes posible. A continuación, se proseguirá la administración de Mircera con la frecuencia prescrita.

Pautas posológicas especiales

Niños: Mircera no está recomendado para pacientes menores de 18 años, pues no hay datos sobre su seguridad y eficacia en este grupo poblacional.

Ancianos: no es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de 65 o más años.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni observar pautas de ajuste posológico

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. 2018007135 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.2.3.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017188941
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017188941

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.2., 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 de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

- Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 50mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta
- Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 75mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta
- Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 100mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta
- Cada Jeringa Prellenada por 0.3mL contiene 150mcg de Metoxipolietilenglicol-Epoetina Beta

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Mircera está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica (IRC), incluidos los pacientes dializados y los no dializados.

Contraindicaciones:

Mircera está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipertensión no controlada.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Se recomiendan suplementos de hierro para todos los pacientes con valores de ferritina sérica por debajo de 100 µg/l o cuya saturación de la transferrina sea inferior al 20%.

Para tener la seguridad de una eritropoyesis eficaz, se deben evaluar las reservas de hierro en todos los pacientes antes del tratamiento y durante el mismo.

Falta de efecto:

Las causas más frecuentes de una respuesta incompleta a los EE son un déficit de hierro y las enfermedades inflamatorias. Los trastornos siguientes también pueden menoscabar la eficacia terapéutica de los EE: pérdida crónica de



sangre, fibrosis medular, sobrecarga alumínica grave debida al tratamiento de una insuficiencia renal, déficit de ácido fólico o vitamina B12 y hemólisis. Si pueden excluirse todos los trastornos antedichos y el paciente sufre una caída repentina de la hemoglobina asociada a reticulocitopenia y anticuerpos contra la eritropoyetina, debe considerarse la conveniencia de un examen de la médula ósea para determinar si existe aplasia eritrocitaria pura (AEP). Si se diagnostica una AEP, ha de retirarse MIRCERA y no se debe cambiar a los pacientes a otro EE.

AEP:

Se ha notificado AEP causada por anticuerpos anti-eritropoyetina en asociación con EE, incluido MIRCERA. Se ha observado que estos anticuerpos tienen una reacción cruzada con todos los EE, por lo que los pacientes con sospecha o confirmación de presentar anticuerpos contra la eritropoyetina no deben cambiarse a MIRCERA.

Concentración de hemoglobina:

En pacientes con IRC, la concentración de hemoglobina de mantenimiento no debe rebasar el límite superior de la concentración deseada de hemoglobina recomendada en el apartado Posología y forma de administración. En estudios clínicos se ha observado un aumento del riesgo de fallecimiento y acontecimientos cardiovasculares graves con la administración de agentes estimuladores de la eritropoyesis para alcanzar una concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,45 mmol/l). En estudios clínicos controlados no se han demostrado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se ha incrementado la concentración de hemoglobina por encima del valor necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar una transfusión sanguínea.

Vigilancia de la tensión arterial:

Como con otros EE, la tensión arterial puede elevarse durante el tratamiento de la anemia con Mircera. La tensión arterial debe controlarse adecuadamente antes del tratamiento con Mircera, al comenzarlo y durante su desarrollo. Si resulta difícil controlar la tensión arterial farmacológicamente o con medidas dietéticas, se reducirá la dosis de Mircera o se suspenderá su administración.

Efecto sobre el crecimiento tumoral:

MIRCERA, al igual que otros EE, es un factor del crecimiento que fundamentalmente estimula la producción eritrocitaria. Receptores de la eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de diversos tipos de células



tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que los EE puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor canceroso. En estudios clínicos controlados en los que se administraron epoetinas a pacientes con distintos tipos de cáncer, incluidos los de cabeza y cuello y de mama, hubo una mortalidad excesiva no explicada.

Mircera no está aprobado para el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer.

La seguridad y la eficacia de Mircera no se conoce en pacientes con hemoglobinopatías, convulsiones o una cifra de plaquetas superior a $500 \times 10^9/l$. Por consiguiente, ha de procederse con especial precaución en estos pacientes.

El uso indebido de Mircera por personas sanas puede llevar a un aumento excesivo de la concentración de hemoglobina, el cual a su vez puede asociarse con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales.

Existe el riesgo de hemorragia gastrointestinal y eventos trombóticos, incluido el embolismo con el uso de Mircera.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Mircera en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. Ahora bien, no se espera ningún efecto considerando el mecanismo de acción y el conocido perfil de seguridad toxicológica de Mircera.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado ningún estudio de interacción. Los resultados clínicos no muestran ninguna interacción de Mircera con otros medicamentos. El efecto de otros fármacos en la farmacocinética y la farmacodinámica de Mircera se ha estudiado mediante un análisis poblacional. Los datos obtenidos no revelan ningún efecto de medicaciones concomitantes en la farmacocinética y la farmacodinámica de Mircera.

Reacciones adversas:

Estudios clínicos:



La base de datos de seguridad de Mircera correspondiente a los estudios clínicos controlados tenía 3.042 pacientes con IRC, de los que 1.939 recibieron tratamiento con Mircera y 1.103 con otros EE.

De acuerdo con los resultados obtenidos en estos 1.939 pacientes, cabe esperar reacciones adversas en aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con Mircera. La reacción adversa más común ha sido la hipertensión (frecuente).

Para clasificar la frecuencia de las reacciones adversas atribuidas a Mircera en los estudios clínicos controlados se han utilizado los descriptores siguientes: frecuente ($>1/100$ y $<1/10$), nada frecuente ($>1/1.000$ y $<1/100$) y escasa ($>1/10.000$ y $<1/1.000$).

Tabla 3: Reacciones adversas atribuidas a MIRCERA en los estudios clínicos controlados en pacientes con IRC.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<i>Poco</i> frecuentes	Trombosis de acceso vascular
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco</i> frecuentes	Cefalea
Trastornos del sistema inmunitario	Escasos	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Escasos	Encefalopatía hipertensiva
Trastornos vasculares	Escasos	Sofocos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Escasos	Erupción (maculopapular, grave)

La frecuencia de todos los demás acontecimientos adversos notificados atribuidos a Mircera fue escasa y en la mayoría de los casos de intensidad leve o moderada. Estos acontecimientos adversos eran compatibles con la comorbilidad conocida en la población.

Alteraciones analíticas:



Durante el tratamiento con Mircera en los estudios clínicos se observó un leve descenso del recuento plaquetario, pero que permaneció dentro de los valores normales.

Se registraron recuentos de plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/l$ en el 5% de los pacientes tratados con Mircera y en el 2% de los que habían recibido otros EE.

Poscomercialización:

Se ha notificado aplasia eritrocitaria pura (AEP) causada por anticuerpos antieritropoyetina asociada al tratamiento con MIRCERA (Advertencias y precauciones generales).

Se han referido casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado ningún estudio de interacción. Los resultados clínicos no muestran ninguna interacción de Mircera con otros medicamentos. El efecto de otros fármacos en la farmacocinética y la farmacodinámica de Mircera se ha estudiado mediante un análisis poblacional. Los datos obtenidos no revelan ningún efecto de medicaciones concomitantes en la farmacocinética y la farmacodinámica de Mircera.

Dosificación y Grupo etario:

Dosis habitual

Gracias a su semivida de eliminación más larga, Mircera se administra con menor frecuencia que otros estimuladores de la eritropoyesis (EE).

El tratamiento con Mircera requiere la supervisión de un profesional sanitario.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución puede administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.), según la preferencia clínica.

Mircera puede inyectarse subcutáneamente en el abdomen, un brazo o un muslo. Los tres sitios son igual de adecuados para la inyección subcutánea de MIRCERA.



Se recomienda determinar la hemoglobina cada dos semanas hasta su estabilización y periódicamente después.

Pacientes no tratados actualmente con un estimulador de la eritropoyesis:

Pacientes no dializados. Para elevar la cifra de hemoglobina por encima de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dosis inicial recomendada es de 1,2 µg/kg de peso una vez al mes, en inyección subcutánea. Como alternativa se puede administrar una dosis inicial de 0,6 µg/kg de peso una vez cada dos semanas, en inyección i.v. o s.c. única.

Pacientes dializados. Para elevar la cifra de hemoglobina por encima de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dosis inicial recomendada de 0,6 µg/kg de peso puede administrarse una vez cada dos semanas, en inyección i.v. o s.c. única.

La dosis de MIRCERA puede incrementarse aproximadamente en un 25% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en el plazo de un mes. También pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden (25%) a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), debe reducirse la dosis aproximadamente en un 25%. Si la cifra de hemoglobina supera los 13 g/dl (7,45 mmol/l), debe interrumpirse el tratamiento hasta que descienda a menos de 13 g/dl, para proseguirlo después con una dosis aproximadamente un 50 % inferior a la anterior. En las regiones donde el límite superior de la concentración de hemoglobina se haya establecido en 12 g/dl, se considerarán ajuste de la dosis del 25 %. Una vez interrumpido el tratamiento, cabe esperar un descenso de la cifra de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

Los pacientes tratados una vez cada dos semanas cuya concentración de hemoglobina sea superior a 10 g/dl (6,21 mmol/l) pueden recibir MIRCERA una vez al mes en una dosis que duplique la anterior administrada una vez cada dos semanas. La dosis no debe ajustarse más de una vez al mes.

Pacientes tratados actualmente con un estimulador de la eritropoyesis:

Los pacientes tratados actualmente con un EE pueden cambiar a Mircera en una dosis mensual o, si se prefiere, una cada dos semanas, administrado en inyección i.v. o s.c.





única. La dosis inicial de Mircera se establece a partir de la dosis semanal anterior de darbepoetina alfa o epoetina en el momento de la sustitución, según se muestra en las tablas 1 y 2. La primera inyección de Mircera debe administrarse en el momento de la siguiente dosis prevista de darbepoetina alfa o epoetina.

Tabla 1. Conversión de epoetina alfa

Dosis semanal anterior de epoetina (unidades/semana)	Dosis de MIRCERA	
	Una vez al mes (µg/mes)	Una vez cada dos semanas (µg/2 sem)
<8.000	120	60
8.000-16.000	200	100
>16.000	360	180

Tabla 2. Conversión de darbepoetina alfa

Dosis semanal anterior de darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis de MIRCERA	
	Una vez al mes (µg/mes)	Una vez cada dos semanas (µg/2 sem)
<40	120	60
40-80	200	100
>80	360	180

Si se requiere un ajuste posológico para mantener la concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dosis mensual puede ajustarse en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en un mes es superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), debe reducirse la dosis aproximadamente en un 25%-50%. Si la cifra de hemoglobina supera los 13 g/dl (8,07 mmol/l), debe interrumpirse el tratamiento hasta que descienda a menos de 13 g/dl, para proseguirlo después con una dosis aproximadamente un 50 % inferior a la anterior. En las regiones donde el límite superior de la concentración de hemoglobina sea de 12 g/dl, se debe considerar un ajuste de la dosis del 25 %. Una vez interrumpido el tratamiento, cabe esperar un descenso de la cifra de hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl por semana.

La dosis no debe ajustarse más de una vez al mes.



Interrupción del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con Mircera es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento si es necesario.

Dosis no administradas

Si no se ha administrado una dosis de Mircera, deberá hacerse después lo antes posible. A continuación, se proseguirá la administración de Mircera con la frecuencia prescrita.

Pautas posológicas especiales

Niños: Mircera no está recomendado para pacientes menores de 18 años, pues no hay datos sobre su seguridad y eficacia en este grupo poblacional.

Ancianos: no es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de 65 o más años.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de cualquier grado no es necesario ajustar la dosis inicial ni observar pautas de ajuste posológico

Vía de administración: Subcutánea (s.c) o intravenosa (i.v).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado 20181132850

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) cumple con lo requerido, se recomienda aprobar el PGR allegado mediante 20181132850.

3.2.3.6. PROLASTIN®-C

Expediente : 20026600
Radicado : 2017172792 / 20181140199
Fecha : 13/07/2018



Interesado : Dentons Cardenas & Cardenas Abogados Propiedad Intelectual Ltda.
Fabricante : Grifols Therapeutics Inc.

Composición: Cada vial contiene 1000mg de Inhibidor de la Alpha1- Proteinasa (Humano)

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para inyección

Indicaciones:

Prolastin® C es una preparación de inhibidor de la alfa 1- proteinasa que está indicado para el aumento crónico y la terapia de mantenimiento en adultos con enfisema debido a la deficiencia del inhibidor de la alfa 1-proteinasa (Alfa 1-PI, deficiencia de Alfa 1-antitripsina). El efecto de la terapia de reemplazo con cualquier producto de Alpha-1 PI sobre las exacerbaciones pulmonares y en la progresión del enfisema en la deficiencia de alfa 1-antitripsina no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados, aleatorizados y adecuadamente ejecutados. Prolastin® C no está indicado como tratamiento para la enfermedad pulmonar en pacientes en los que la deficiencia severa de Alpha-1 PI no se ha establecido.

Contraindicaciones:

Individuos con deficiencias selectivas de IgA que tienen anticuerpos contra IgA. Hipersensibilidad al producto, embarazo, lactancia y menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Sensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir. En caso de observar pruebas de una reacción de hipersensibilidad aguda, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y tomar las contramedidas adecuadas y se debe suministrar terapia de apoyo.

Prolastin® C puede contener trazas de IgA. Los pacientes con anticuerpos conocidos a IgA que pueden estar presentes en pacientes con deficiencia de IgA selectiva o severa, tienen mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad potencialmente severa y reacciones anafilácticas. Prolastin® C está contraindicado en pacientes con anticuerpos contra IgA.

Depuración viral

Los productos elaborados a partir de plasma humano pueden llevar a un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ejemplo, los virus, y teóricamente el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). En cada uno de los estudios aleatorios





doble ciego en el que el producto predecesor Prolastin® (Inhibidor de la Alpha-1 proteinasa (humano)), se comparó con otros productos de Alpha-1 PI, hubo un solo caso de seroconversión parvovirus B19 en los grupos Prolastin® de cada ensayo. En cada caso, no se pudo determinar si el parvovirus B19 se había adquirido de Prolastin® o de la comunidad. Sin embargo, durante los estudios clínicos con Prolastin® C, no hubo ningún caso reportado de tratamiento emergente de infecciones virales de hepatitis B, hepatitis C, VIH o el parvovirus B19. Además, el proceso de Prolastin® C incorpora seguridad de plasma y medidas adicionales de reducción de virus que reduzcan al mínimo el riesgo residual de transmisión de virus.

Reacciones adversas:

La reacción adversa más grave observada durante los estudios clínicos con Prolastin® C fue erupción cutánea abdominal y en las extremidades en un solo caso. La erupción se resolvió después de un tratamiento ambulatorio con antihistamínicos y esteroides. Dos instancias de una menos grave erupción cutánea abdominal pruriginosa se observó en una re-exposición a pesar del tratamiento continuo con antihistamínicos y esteroides, lo que llevo al retiro del sujeto del ensayo.

Interacciones:

Prolastin® C debe ser administrado solo, sin mezclar con otros fármacos o soluciones diluyentes

Vía de administración:

Intravenoso (IV)

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Prolastin® C es de 60 mg/Kg de peso corporal, administrado una vez por semana. Los estudios de dosis que van utilizando variables de eficacia no se han realizado con cualquier producto inhibidor de la Alpha-1 proteinasa. Cada vial de Prolastin® C contiene la cantidad declarada de Alpha-1 PI funcionalmente activo en miligramos (según lo determinado por la capacidad de neutralizar la elastasa pancreática porcina) como se indica en la etiqueta. Prolastin® C debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad de aproximadamente 0.08 mL/Kg/min según lo determinado por la respuesta y el confort del paciente. La dosis recomendada de 60 mg/Kg dura aproximadamente 15 minutos en infusión.

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. 2018006407 emitido mediante Acta No. 02 de 2018, numeral 3.2.3.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017172792

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1., 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 vial contiene 1000mg de Inhibidor de la Alfa1- Proteinasa (Humano)

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para inyección

Indicaciones:

Prolastin® C es una preparación de inhibidor de la alfa 1- proteinasa que está indicado para el aumento crónico y la terapia de mantenimiento en adultos con enfisema debido a la deficiencia del inhibidor de la alfa 1-proteinasa (Alfa 1-PI, deficiencia de Alfa 1-antitripsina). El efecto de la terapia de reemplazo con cualquier producto de Alpha-1 PI sobre las exacerbaciones pulmonares y en la progresión del enfisema en la deficiencia de alfa 1-antitripsina no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados, aleatorizados y adecuadamente ejecutados. Prolastin® C no está indicado como tratamiento para la enfermedad pulmonar en pacientes en los que la deficiencia severa de Alpha-1 PI no se ha establecido.

Contraindicaciones:

Individuos con deficiencias selectivas de IgA que tienen anticuerpos contra IgA. Hipersensibilidad al producto, embarazo, lactancia y menores de 18 años.





Precauciones y advertencias:

Sensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir. En caso de observar pruebas de una reacción de hipersensibilidad aguda, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y tomar las contramedidas adecuadas y se debe suministrar terapia de apoyo.

Prolastin® C puede contener trazas de IgA. Los pacientes con anticuerpos conocidos a IgA que pueden estar presentes en pacientes con deficiencia de IgA selectiva o severa, tienen mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad potencialmente severa y reacciones anafilácticas. Prolastin® C está contraindicado en pacientes con anticuerpos contra IgA.

Depuración viral

Los productos elaborados a partir de plasma humano pueden llevar a un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ejemplo, los virus, y teóricamente el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). En cada uno de los estudios aleatorios doble ciego en el que el producto predecesor Prolastin® (Inhibidor de la Alpha-1 proteinasa (humano)), se comparó con otros productos de Alpha-1 PI, hubo un solo caso de seroconversión parvovirus B19 en los grupos Prolastin® de cada ensayo. En cada caso, no se pudo determinar si el parvovirus B19 se había adquirido de Prolastin® o de la comunidad. Sin embargo, durante los estudios clínicos con Prolastin® C, no hubo ningún caso reportado de tratamiento emergente de infecciones virales de hepatitis B, hepatitis C, VIH o el parvovirus B19. Además, el proceso de Prolastin® C incorpora seguridad de plasma y medidas adicionales de reducción de virus que reduzcan al mínimo el riesgo residual de transmisión de virus.

Reacciones adversas:

La reacción adversa más grave observada durante los estudios clínicos con Prolastin® C fue erupción cutánea abdominal y en las extremidades en un solo caso. La erupción se resolvió después de un tratamiento ambulatorio con antihistamínicos y esteroides. Dos instancias de una menos grave erupción cutánea abdominal pruriginosa se observó en una re-exposición a pesar del tratamiento continuo con antihistamínicos y esteroides, lo que llevo al retiro del sujeto del ensayo.

Interacciones:

Prolastin® C debe ser administrado solo, sin mezclar con otros fármacos o soluciones diluyentes





Vía de administración:
Intravenoso (IV)

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Prolastin® C es de 60 mg/Kg de peso corporal, administrado una vez por semana. Los estudios de dosis que van utilizando variables de eficacia no se han realizado con cualquier producto inhibidor de la Alpha-1 proteinasa. Cada vial de Prolastin® C contiene la cantidad declarada de Alpha-1 PI funcionalmente activo en miligramos (según lo determinado por la capacidad de neutralizar la elastasa pancreática porcina) como se indica en la etiqueta. Prolastin® C debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad de aproximadamente 0.08 mL/Kg/min según lo determinado por la respuesta y el confort del paciente. La dosis recomendada de 60 mg/Kg dura aproximadamente 15 minutos en infusión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N110

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017172792.

3.2.3.7. PERJETA® 420 mg

Expediente : 20060320
Radicado : 20181140021
Fecha : 13/07/2018
Interesado : Productos Roche S.A.
Fabricante : Roche Diagnostics GmbH

Composición: Cada vial contiene 420mg de Pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

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.





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

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones generales

Disfunción ventricular izquierda

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. En el ensayo fundamental de fase III Cleopatra en pacientes con cáncer de mama metastásico, el uso de Perjeta junto a Herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI Insuficiencia cardíaca congestiva) ni una disminución de la FEVI en comparación con placebo en combinación con Herceptin y docetaxel. No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

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 ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta >360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente en el tratamiento del cáncer metastásico) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es $<40\%$ o del $40\%-45\%$ y se asocia con una disminución $\geq 10\%$ respecto al valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de Perjeta y Herceptin y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con Perjeta y Herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos (2.2 Posología y administración de la CDS 5.0).

Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión (2.6 Reacciones adversas de la CDS 5.0). Tras la administración de Perjeta se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos





después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta 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 (Posología y administración).

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se debe observar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se han observado casos de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia, en ensayos clínicos con el tratamiento con Perjeta. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como equipo de emergencia, para utilizarlos de inmediato. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental Cleopatra, no se evidenció ningún indicio de interacciones farmacológicas entre Perjeta y Herceptin ni entre Perjeta y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes del docetaxel o Herceptin coadministrados y Perjeta. Los datos farmacocinéticos del estudio Neosphere confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

En cuatro estudios se han evaluado los efectos de Perjeta en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y alguno de los otros fármacos. La farmacocinética de Perjeta en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Perjeta Se ha evaluado en más de 1.600 pacientes, tanto en el ensayo fundamental Cleopatra (n = 808), Neosphere (n = 417) y TRYPHAENA (n = 225), así como en ensayos de fase I y de fase II realizados en pacientes con diversas neoplasias malignas y que fueron tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros antineoplásicos. La seguridad de Perjeta en los estudios de





fase I y II estuvo generalmente en consonancia con la observada en los ensayos Cleopatra, Neosphere y Tryphaena, aunque la incidencia de reacciones adversas y las reacciones adversas más frecuentes variaron dependiendo de si el pertuzumab se administró como monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos.

Cáncer de mama metastásico

En el ensayo fundamental en el cáncer de mama metastásico (CMM) Cleopatra, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 50\%$) que se observaron con Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel fueron la diarrea, la alopecia y la neutropenia. Las reacciones adversas de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3) más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron la neutropenia, la neutropenia febril y la leucopenia. Tras suspender el docetaxel, las reacciones adversas en el grupo de tratamiento con Perjeta y Herceptin afectaron a $<10\%$ de los pacientes, salvo las siguientes: diarrea (28,1%), erupción (18,3%), infección de las vías respiratorias altas (18,3%), cefalea (17,0%), rinofaringitis (17,0%), prurito (13,7%), fatiga (13,4%), astenia (13,4%), náuseas (12,7%) y artralgia (11,4%).

La tabla 1 resume las reacciones adversas del grupo de tratamiento del ensayo clínico fundamental con doble enmascaramiento (doble ciego), CLEOPATRA, en el que se administró Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel a pacientes con CMM, y de los ensayos Neosphere y Tryphaena. Dado que Perjeta se utilizó junto con Herceptin y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy rara ($<1/10.000$).

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Perjeta en el marco del cáncer metastásico – estudio Cleopatra y de los estudios Neosphere y Tryphaena.





Reacción adversa (Término preferido del MedDRA)	Perjeta + Herceptin + quimioterapia ^{^ ^}		Categoría de frecuencia
Clase de órganos y sistemas	n = 980 ^{^ ^ ^} (100 %)		
	Frecuencia (%)		
	Todos los grados %	Grados 3-4 %	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	45,2	41,2	Muy frecuente
Anemia	17,1	3,1	Muy frecuente
Leucopenia	14,2	9,7	Muy frecuente
Neutropenia febril*	10,7	10,4	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo**	4,5	0,8	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva**	0,3	0,2	Poco frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimación aumentada	9,0	-	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	58,9	6,6	Muy frecuente
Náuseas	39,5	0,7	Muy frecuente
Vómitos	23,4	1,3	Muy frecuente
Estomatitis	15,2	0,2	Muy frecuente
Estreñimiento	12,3	-	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	31,5	1,4	Muy frecuente
Inflamación de las mucosas	21,5	0,9	Muy frecuente
Astenia	18,6	1,7	Muy frecuente
Pirexia	15,6	0,5	Muy frecuente
Edema periférico	12,4	0,2	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad a fármacos	5,2	0,9	Frecuente
Hipersensibilidad	3,1	0,4	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias altas	11,7	0,3	Muy frecuente
Rinofaringitis	10,8	-	Muy frecuente
Paroniquia	3,8	-	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	19,6	0,7	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgias	18,6	0,6	Muy frecuente
Artralgias	13,2	0,1	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	19,3	0,7	Muy frecuente

<i>Disgeusia</i>	14,1	-	<i>Muy frecuente</i>
<i>Neuropatía periférica</i>	11,6	1,1	<i>Muy frecuente</i>
<i>Mareos</i>	9,9	0,4	<i>Frecuente</i>
<i>Neuropatía sensitiva periférica</i>	8,9	0,3	<i>Frecuente</i>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			
<i>Insomnio</i>	12,2	-	<i>Muy frecuente</i>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
<i>Disnea</i>	9,8	0,7	<i>Frecuente</i>
<i>Derrame pleural</i>	2,2	0,1	<i>Frecuente</i>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
<i>Alopecia</i>	51,0	-	<i>Muy frecuente</i>
<i>Exantema</i>	27,1	0,6	<i>Muy frecuente</i>
<i>Trastorno ungueal</i>	13,5	0,5	<i>Muy frecuente</i>
<i>Prurito</i>	9,2	-	<i>Frecuente</i>
<i>Sequedad cutánea</i>	7,7	-	<i>Frecuente</i>

^ La tabla 1 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento global en el estudio CLEOPATRA (fecha límite de obtención de datos: 11 de febrero de 2014; mediana del número de ciclos de Perjeta administrados: 24) y de los estudios NEOSPHERE (mediana del número de ciclos de Perjeta de 4 en todos los grupos de tratamiento) y TRYPHAENA (mediana del número de ciclos de Perjeta de 3 en el grupo de FEC/Ptz+T+D y de 6 en los grupos de Ptz+T+FEC/Ptz+T+D y de Ptz+TCH).

^ ^ En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron Perjeta + Herceptin sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron Perjeta + docetaxel sin Herceptin.

^ ^ ^ En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados al placebo y sin exposición previa a Perjeta pasaron a recibir este medicamento, y forman parte de los 980 pacientes tratados con Perjeta.

* En esta tabla el asterisco indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.

** La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferidos del MedDRA notificados en cada estudio.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Disfunción del ventrículo izquierdo

En el ensayo fundamental Cleopatra, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado con Perjeta (8,6% y 6,6%, respectivamente). La incidencia de DVI fue también menor en el grupo tratado con Perjeta (1,8% en el grupo del placebo y 1,5% en el grupo tratado con Perjeta).

En el estudio Neosphere, en el que las pacientes recibieron 4 ciclos de Perjeta, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con Perjeta, Herceptin y docetaxel (7,5%) que en el grupo tratado con Herceptin y docetaxel (1,9%). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con Perjeta y Herceptin.

En el estudio Tryphaena, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue del 8,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y FEC y a continuación



Perjeta más Herceptin y docetaxel; 9.3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y docetaxel después de FEC; y del 6,6% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y docetaxel después de FEC (esto excluye a las pacientes que sufrieron una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir Perjeta más Herceptin y docetaxel) y también del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. Ninguna paciente del grupo tratado con Perjeta más Herceptin y FEC y a continuación Perjeta más Herceptin y docetaxel presentó una DVI sintomática.

Reacciones relacionadas con la infusión:

En el ensayo fundamental de fase III Cleopatra se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier acontecimiento notificado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocinas que tuviera lugar durante la infusión o en el mismo día en que se realizó ésta. En el ensayo fundamental Cleopatra, la dosis inicial de Perjeta se administró el día anterior a la administración de Herceptin y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones asociadas con Perjeta. El primer día, cuando sólo se administró Perjeta, la frecuencia general de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9,8% en el grupo de placebo y del 13,2% en el grupo tratado con Perjeta; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes ($\geq 1,0\%$) en el grupo de perjeta fueron fiebre, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia ($\geq 1,0\%$) en el grupo de Perjeta fueron fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos..

En los ensayos Neosphere y Tryphaena, Perjeta se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión concordaron con las observadas en el estudio Cleopatra; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En el ensayo fundamental Cleopatra, la frecuencia general de acontecimientos de hipersensibilidad y de anafilaxia fue del 9,3% en los pacientes del grupo de placebo y del 11,3% en los tratados con Perjeta de los cuales el 2,5% y el 2%, respectivamente, fueron reacciones adversas de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3). En





conjunto, 2 pacientes del grupo de placebo y 4 del grupo de Perjeta presentaron episodios de anafilaxia (2.4 Advertencias y precauciones de la CDS 5.0).

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Teniendo en cuenta las modificaciones que se efectuaron al tratamiento en estudio, la mayoría de las reacciones se consideraron secundarias a las infusiones de docetaxel.

En los ensayos Neosphere y Tryphaena, los acontecimientos de hipersensibilidad y anafilaxia concordaron con los observados en el estudio Cleopatra. En el estudio Neosphere, 2 pacientes del grupo tratado con Perjeta y docetaxel presentaron episodios de anafilaxia. En el estudio Tryphaena, la frecuencia general más elevada de hipersensibilidad y anafilaxia correspondió al grupo tratado con Perjeta y TCH (13,2 %); de ellos, el 2,6 % fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3).

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

En el ensayo fundamental Cleopatra, la incidencia de disminución del número de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3) estaba equilibrada en ambos grupos de tratamiento.

Experiencia tras la comercialización

Los informes de seguridad en el marco de la poscomercialización son congruentes con los datos de seguridad obtenidos en los ensayos clínicos de Perjeta.

Alteraciones analíticas

Las alteraciones analíticas notificadas en el marco de la poscomercialización son congruentes con los datos obtenidos en los ensayos clínicos de Perjeta.

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental Cleopatra, no se evidenció ningún indicio de interacciones farmacológicas entre Perjeta y Herceptin ni entre Perjeta y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes del docetaxel o Herceptin coadministrados y Perjeta. Los datos farmacocinéticos del estudio Neosphere confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.





En cuatro estudios se han evaluado los efectos de Perjeta en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y alguno de los otros fármacos. La farmacocinética de Perjeta en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Los pacientes tratados con Perjeta deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice $\geq 2,0$ por FISH en un ensayo validado.

Para asegurar resultados precisos y reproducibles, la prueba se debe realizar en un laboratorio especializado, que pueda garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre el desempeño del ensayo y la interpretación, favor consultar los insertos de los ensayos de pruebas de HER2 validados.

Con el fin de prevenir errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento a preparar y administrar es Perjeta.

La terapia con Perjeta sólo debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Perjeta debe ser diluido por un profesional de la salud y administrado como una infusión intravenosa.

Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Pauta de administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel.

La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos. Después debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30- 60 minutos, cada 3 semanas.

La dosis inicial recomendada de Herceptin, cuando se administre con Perjeta, es de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas, siempre en infusión I.V.





La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Perjeta, es de 75 mg/m². Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse progresivamente hasta 100 mg/m².

Los medicamentos deberán ser administrados secuencialmente. Perjeta y Herceptin (trastuzumab) pueden administrarse en cualquier orden. Cuando el paciente recibe docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y Herceptin (trastuzumab). Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de cada infusión con Perjeta y antes del inicio de cualquier infusión subsecuente de Herceptin o docetaxel.

Duración del tratamiento

Cáncer de mama metastásico

Se recomienda tratar a los pacientes con Perjeta hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

Dosis diferidas u omitidas

Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es menor de 6 semanas, la dosis de 420 mg de Perjeta debe administrarse lo antes posible. No se debe esperar hasta la siguiente dosis programada. Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es de 6 o más semanas, se debe administrar de nuevo la dosis inicial de 840 mg de Perjeta en infusión I.V. de 60 minutos y proseguir luego cada 3 semanas con una dosis de 420 mg en infusión I.V. de 30-60 minutos.

Modificación de la dosis

Se retirará Perjeta si se suspende el tratamiento con Herceptin.

En el cáncer metastásico, si se suspende el docetaxel, puede mantenerse el tratamiento con Perjeta y Herceptin hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta.

En cuanto a Herceptin, no se recomienda disminuir la dosis (véase la información para el prescriptor de Herceptin).

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de docetaxel y de otros antineoplásicos, véase la información para el prescriptor pertinente.

Reacciones relacionadas con la infusión:



Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión, la velocidad de la infusión de Perjeta puede reducirse o interrumpirse.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave, la infusión debe suspenderse inmediatamente.

Disfunción ventricular izquierda:

Retírese la administración de Perjeta y Herceptin durante un mínimo de 3 semanas:

- caída de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a menos del 40%;
- FEVI del 40-45% asociada con una caída de ≥ 10 puntos por debajo del valor de pretratamiento

La administración de Perjeta y Herceptin puede restablecerse cuando la FEVI sea de nuevo $>45\%$ o del 40-45% asociada con un descenso $<10\%$ puntos por debajo del valor de pretratamiento.

Si la FEVI no ha mejorado o incluso ha seguido disminuyendo después de unas 3 semanas, se considerará firmemente la retirada de Perjeta y Herceptin, salvo que los beneficios se estimen superiores a los riesgos para el paciente.

Pautas posológicas especiales

Ancianos: No se han observado diferencias en la seguridad y la eficacia de Perjeta entre los pacientes adultos de 65 o más años y los menores de 65 años. No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Niños: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosis de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones de dosis para los pacientes con insuficiencia renal grave debido a la disponibilidad limitada de datos farmacocinéticos.

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. 20181140021

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 ajustar la indicación así y ajustar el inserto y la información para prescribir:

Indicaciones: Está indicado en combinación con Trastuzumab y Docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo con ECOG 0-1 quienes no han recibido terapia previa con antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

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

Adicionalmente, en lo relacionado con el plan de gestión del riesgo (PGR), la Sala considera se deben allegar los resultados preliminares de los estudios relacionados con la disfunción ventricular, si hay cambios en el perfil de seguridad del producto. Finalmente, allegar medidas de minimización de riesgo adicionales, para errores de medicación teniendo en cuenta los dos más frecuentes relacionados en el documento (almacenamiento-esquemas de dosificación), así como también el seguimiento y gestión del riesgo del uso off label.

3.2.3.8. SERALBUMIN 25%

Expediente : 19988543
Radicado : 20181138234
Fecha : 11/07/2018
Interesado : Dentons Cárdenas & Cárdenas Abogados Propiedad Intelectual S.A.S
Fabricante : Grifols Therapeutics LLC

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 0.25g de Albumina Humana (Plasma de Proteína Humana)

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable intravenosa



Indicaciones:

Prevención y tratamiento del síndrome hipovolémico, hipoproteinemia con o sin edema, Puede ser útil en los siguientes eventos: Terapia para quemaduras, Síndrome de insuficiencia respiratoria en Adultos (ARDS), Derivación cardiopulmonar, Deficiencia hepática, Aguda, Enfermedad hemolítica neonatal, Secuestración de fluidos ricos en proteínas, resuspensión de eritrocitos, Nefrosis aguda, Diálisis renal

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o en pacientes con antecedentes de reacción alérgica a la albúmina. Insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal o anemia severa y embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Generales: Los pacientes siempre deben ser vigilados cuidadosamente para evitar la posibilidad de una sobrecarga circulatoria. Seralbumin-25 es hiperoncótico; por consiguiente, en la presencia de deshidratación, deben administrarse flúidos adicionales conjuntamente con la albúmina o después.

En caso de hemorragia, la administración de albúmina debe complementarse con la transfusión de sangre íntegra para tratar la anemia asociada a la hemodilución.⁸ Al reducirse el volumen circulante de sangre, la hemodilución después de la administración de albúmina continúa durante varias horas.

En los pacientes con un volumen sanguíneo normal, la hemodilución dura por un período mucho más corto.

El rápido aumento en la presión sanguínea que puede suceder luego de la administración de un coloide con actividad oncótica positiva, requiere observación cuidadosa para detectar y tratar los vasos sanguíneos seccionados que pueden no haber sangrado ante una presión sanguínea más baja.

Seralbumin-25 está elaborado de plasma humano. Los productos elaborados de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, que pueden causar enfermedades. El riesgo de la transmisión de agentes infecciosos por medio de tales productos se ha reducido investigando la exposición previa de los donantes de plasma a ciertos virus, realizando análisis para detectar si el donante tiene ciertas infecciones víricas en ese momento e inactivando y/o eliminando ciertos virus. A pesar de estas medidas, estos productos aún pueden potencialmente transmitir enfermedades.



También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan estar presentes en estos productos. Las personas que reciben infusiones de sangre o de productos plasmáticos pueden desarrollar signos y/o síntomas de algunas infecciones víricas, en particular la hepatitis C. El médico o el proveedor de atención médica debe reportar a Talecris Biotherapeutics, Inc. [1-800-520-2807] TODAS las infecciones que crea que pueden haberse transmitido por este producto. El médico deberá discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de recetar o administrar el producto al paciente, Así como con cualquier solución proteínica hiperoncótica, que probablemente se tiene que administrar en grandes volúmenes, es posible la ocurrencia de hemólisis severa y deficiencia renal aguda como resultado del uso inadecuado de agua estéril para inyección, así como diluyente de Albúmina 25% Los diluentes aceptables incluyen Cloruro de Sodio al 0.9% o Dextrosa al 5% en agua. Las soluciones que han sido congeladas no deben usarse. No se use si la solución está turbia. No se empiece la administración si han pasado más de 4 horas después de que el envase ha sido penetrado. Los frascos parcialmente usados deben desecharse. Los frascos que están rajados o que han sido abiertos anteriormente o dañados no deben utilizarse porque puede haberse permitido la entrada de microorganismos. La albúmina (humana) 25%, FEU (Seralbumin-25) no contiene ningún conservante

Reacciones adversas:

Son muy raras las reacciones adversas a la albúmina. Tales reacciones pueden ser alérgicas en naturaleza o debidas a altos niveles de proteína en el plasma por administración excesiva de albúmina. Las manifestaciones alérgicas incluyen urticaria, escalofríos, fiebre y cambios en la respiración, pulso y presión sanguínea.

Interacciones:

Seralbumin-25 es compatible con sangre íntegra, células rojas empacadas, así como con las soluciones estándar de carbohidratos y electrólitos para uso intravenoso. Sin embargo, no debe mezclarse con hidrolizados de proteína o soluciones de aminoácidos o las que contienen alcohol.

Vía de administración:

Seralbumin-25 debe administrarse por vía intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

Seralbumin-25 debe administrarse por infusión intravenosa. Seralbumin-25 puede ser administrado ya sea sin diluir o diluido en Cloruro de Sodio al 0.9% o en Dextrosa al 5% en Agua. Si se requiere restricción de sodio, Seralbumin-25 debe ser



solamente administrado sin diluir o diluido en una solución de carbohidrato libre de sodio tal como Dextrosa al 5% en Agua.

Un número de factores ajenos a nuestro control pueden reducir la eficacia de este producto y aún resultar en efectos adversos después de su uso. Estos factores incluyen almacenamiento y manejo impropio del producto una vez salido de nuestras manos, diagnóstico, dosificación, método de administración y diferencias biológicas de distintos pacientes. Por motivo de estos factores, es importante que este producto sea adecuadamente almacenado y que las instrucciones para su uso sean cuidadosamente observadas.

Choque hipovolémico—Para el tratamiento del choque hipovolémico, el volumen administrado y la velocidad de la infusión deben adaptarse a la reacción del paciente individual.

Quemaduras—Después de una lesión por quemaduras (generalmente después de 24 horas), hay una correlación estrecha entre la cantidad de albúmina infundida y el aumento resultante en la presión osmótica coloide del plasma. El objetivo es el mantener la concentración de albúmina en el plasma alrededor de 2.5 ± 0.5 g por 100 mL con una presión oncótica del plasma de 20 mm Hg (equivalente a una concentración total de proteína en el plasma de 5.2 g por 100 mL).² Esto puede mejor obtenerse mediante la administración intravenosa de Seralbumin-25. La duración de la terapia la decide la pérdida de proteína por las áreas quemadas y por la orina. Además, la alimentación oral o parenteral con aminoácidos debe iniciarse porque la administración de albúmina a largo plazo no debería considerarse como una fuente de nutrición.

Hipoproteinemia con o sin edema—A menos que pueda corregirse la patología subclínica responsable de la hipoproteinemia, la administración intravenosa de Seralbumin-25 debe considerarse estrictamente sintomática o sustentadora (ver la sección Situaciones donde la administración de albúmina no se justifica²). La dosis normal diaria de albúmina para los adultos es de 50 a 75 g y para los niños 25 g. Los pacientes con hipoproteinemia severa que continúan perdiendo albúmina pueden requerir cantidades mayores. Como los pacientes hipoproteínicos tienen por lo general volúmenes sanguíneos aproximadamente normales, la velocidad de la administración de Seralbumin-25 no debe exceder 2 mL por minuto, debido a que una inyección más rápida puede precipitar una sobrecarga circulatoria y edema pulmonar.

Terapia para quemaduras





No se ha establecido un régimen óptimo terapéutico, con relación a la administración de coloides, cristaloides y agua luego de quemaduras extensas. Durante las primeras 24 horas después de sufrir una lesión termal, se inyectan grandes volúmenes de cristaloides para restaurar el volumen agotado de fluido extracelular. Después de 24 horas, puede usarse Seralbumin-25 para mantener la presión osmótica coloide del plasma.

Hipoproteinemia con o sin edema

Durante cirugía mayor, los pacientes pueden perder más de la mitad de su albúmina circulante con las complicaciones concomitantes de déficit oncótico.^{2,4,5} Una situación similar puede suscitarse en pacientes con septicemia o de cuidado intensivo. El tratamiento con Seralbumin-25 puede ser útil en tales casos.

Síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS) Este se caracteriza por la deficiente oxigenación ocasionada por el edema intersticial pulmonar que complica al choque y las condiciones posoperatorias. Cuando los síntomas clínicos son los de hipoproteinemia con una sobrecarga del volumen líquido, Seralbumin-25 conjuntamente con un diurético pueden desempeñar un papel en la terapia.

Derivación cardiopulmonar con el relativo pequeño volumen inicial requerido en las bombas modernas, la dilución preoperatoria de la sangre usando albúmina y cristaloides ha demostrado ser segura y bien tolerada. Aunque no se ha definido el límite de seguridad dentro del cual puede rebajarse el hematócrito y la concentración de proteína del plasma, es práctica común el ajustar la albúmina y cristaloides del bombeo inicial para obtener un hematócrito de 20% y una concentración de albúmina en el plasma de 2.5 g por 100 mL en el paciente.

Enfermedad hemolítica neonatal: La administración de Seralbumin-25 puede ser indicada antes de la transfusión de intercambio, para enlazar la bilirrubina libre, disminuyendo por lo tanto el riesgo del kernicterus. Una dosis de 1 g/kg de peso corporal se administra alrededor de 1 hora antes de la transfusión de intercambio. Debe tenerse cuidado en los infantes hipervolémicos

Resuspensión de eritrocitos²

Puede requerirse albúmina para evitar hipoproteinemia excesiva, durante ciertos tipos de transfusión de intercambio, o con el uso de grandes volúmenes de eritrocitos previamente congelados o lavados. Alrededor de 25 g de albúmina por litro de eritrocitos es lo usado comunmente, aún cuando los requisitos en hipoproteinemia pre-existente o afección hepática pueden ser mayores. Seralbumin-25 se agrega a la



suspensión isotónica de las células rojas lavadas inmediatamente antes de la transfusión.

Nefrosis aguda

Algunos pacientes pueden no responder a la terapia de esteroides o de ciclofosfamida. Los esteroides pueden hasta agravar el edema existente. En este caso, un diurético de enlace y 100 mL de Seralbumin-25 repetido diariamente por 7 a 10 días pueden ser útiles para controlar el edema y el paciente puede entonces responder al tratamiento de esteroides.

Diálisis Renal

Aunque no constituye una parte del régimen regular de la diálisis renal, Seralbumin-25 puede ser útil en el tratamiento de choque o hipotensión en estos pacientes. El volumen usual administrado es aproximadamente de 100 mL, teniéndose especial cuidado de evitar la sobrecarga de líquido porque estos pacientes están frecuentemente sobrecargados de líquido y no pueden tolerar volúmenes substanciales de solución salina.

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 3052572 (Rev. 9/2014)

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

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías los cuales serán especificados en el acto administrativo

Así mismo, la Sala considera que en cuanto al plan de gestión del riesgo (PGR):



• Pese a que se cita el inserto como medida de minimización de los riesgos identificados, el inserto que presentan no contempla las secciones descritas en el PGR. Allegar inserto que responda a la información planteada como minimización del riesgo del inserto de acuerdo con lo consignado en el PGR.

• Incluirse en información faltante población pediátrica menor de 18 años ancianos y embarazados, ya que dentro el documento allegado se cita que no hay información en este grupo poblacional por lo cual debe considerarse información faltante y debe ser seguida dentro de las medidas de minimización de riesgo.

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1. OPDIVO® 100 mg/10 mL OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20091924 / 20108181
Radicado : 20181131240 / 20181131241
Fecha : 29/06/2018
Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada 4mL contiene 40mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas Opdivotm (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (CPNM o NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivotm, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones

Melanoma irresecable o metastásico

1. Opdivotm (Nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.
2. Opdivotm como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF v600, y





progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de BRAF

3. Opdivotm, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Carcinoma de células renales opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto. Precauciones y advertencias: opdivotm (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con opdivotm. Opdivotm puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivotm y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivotm. reacciones adversas: la reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculo- esquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación. Interacciones: no se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con opdivo.





Solicitud: El interesado 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 Abril 2018
- Información para prescribir versión Abril 2018

Indicaciones: Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas Opdivotm (Nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (CPNM o NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivotm, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones

Melanoma irresecable o metastásico

1. Opdivotm (Nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.
2. Opdivotm como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF v600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de BRAF
3. Opdivotm, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Carcinoma de células renales opdivotm (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra





progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

1. Opdivo® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild type).
2. Opdivo® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600. a: Ver Nota Aclaratoria en la página 78 de 89 de este Formato.
3. Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma y compromiso de ganglios linfáticos o con enfermedad metastásica que han sido sometidos a resección completa. a: Ver Nota Aclaratoria en la página 78 de 89 de este Formato.

Carcinoma avanzado de células renales

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino



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

-Justificar la selección del comparador utilizado en el estudio teniendo en cuenta las opciones terapéuticas que existen para esta indicación. Igualmente se solicita aclarar por qué no se utilizó un brazo comprador en monoterapia con nivolumab que pudiera establecer el beneficio de agregar esta terapia al tratamiento con ipilimumab.

-Explicar las altas tasas de abandono en el estudio presentado.

-Explicar las implicaciones en los resultados de seguridad y eficacia del hecho que el porcentaje de datos censurados hubiese sido mayor en el grupo que recibió nivolumab más ipilimumab.

-Aclarar la redacción de la indicación solicitada teniendo en cuenta los resultados del estudio presentado, en particular lo relacionado con las categorías utilizadas para la clasificación de los pacientes de acuerdo al pronóstico de la enfermedad (escala IMDC).

-Justificar la solicitud de indicación para el grupo de mayores de 65 años y para pacientes que tienen expresión de PD-L1 menor del 1 %, toda vez que en los análisis de subgrupo en estas poblaciones no se evidencia beneficio con respecto al comparador.

-Explicar la motivación para prescindir de la solicitud de indicación en cáncer hepático ante la unio europea

3.2.4.2 GAZYVA ®

Expediente : 20065694
Radicado : 2016189938 / 2017117789 / 2017170018 / 20181127738
Fecha : 26/06/2018
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial de 40 mL contiene 1000mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión





Indicaciones: Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

Contraindicaciones: Gazyva® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (mediada por IGE) al obinutuzumab o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: debe registrarse (o identificarse) claramente en la historia clínica del paciente el nombre comercial del producto administrado con objeto de mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la Resolución No. 2018024213 emitida mediante Acta No. 06 de 2018, numeral 3.2.4.8 con el fin de que se ordene la revocatoria parcial de la Resolución No. 2018024213, en el sentido de pronunciarse sobre la modificación de indicaciones solicitadas para el producto de la referencia, pedidas mediante radicado No. 2017117789 en el que se da respuesta al Auto No. 2017008694.

Nuevas indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

Gazyva® en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido tratados previamente.

Linfoma folicular

Gazyva® en combinación con quimioterapia, seguido por el tratamiento de mantenimiento con Gazyva, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que no han sido tratados previamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos recomienda aprobar las indicaciones, únicamente así y no como aparece en el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.8:

Indicaciones:

- Leucemia linfocítica crónica





Gazyva en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

- Linfoma folicular

Gazyva® en combinación con quimioterapia, seguido por el tratamiento de mantenimiento con Gazyva, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadio III o IV, o enfermedad voluminosa en estadio II (definida como diámetro tumoral mayor o igual que 7 centímetros) ECOG 0-1 que no han sido tratados previamente.

3.2.8. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.2.8.1. ENTYVIO®

Expediente : 20085224
Radicado : 20181124251
Fecha : 21/06/2018
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 300mg de Vedolizumab

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Colitis ulcerativa: vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFA).

Enfermedad de crohn: vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la enfermedad de crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNFA).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad (como disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial y aumento en la frecuencia cardíaca) al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:



Entyvio® debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra entyvio®. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada. Si se presenta una rri grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de entyvio® inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos). Si se produce una rri de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la rri leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pre tratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de rri leves a moderadas por administración de entyvio®, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Entyvio® es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con entyvio® no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con entyvio®. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con entyvio®, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local. Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leuco encefalopatía multifocal progresiva (lmp), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de john cunningham (jc). Entyvio® posee un efecto inmunosupresor en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4\beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. Aunque no se observó ningún





Efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria.

No se han reportado casos de Imp en los estudios clínicos del entyvio®. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de Imp, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Entyvio®. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento. Los signos y síntomas típicos asociados con Imp son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits, generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. No se dispone de datos clínicos sobre la administración de entyvio® a pacientes que hayan sido previamente tratados e con natalizumab. Se debe tener precaución al considerar la administración de vedolizumab a estos pacientes. No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de entyvio® en dichos pacientes.

Antes de iniciar el tratamiento con entyvio®, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben entyvio® pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. E., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos. En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de Entyvio® no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis b en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis b recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.





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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS 3.0
- Información paa prescribir CCDS 3.0

Nueva dosificación:

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas a partir de entonces. La terapia para pacientes con colitis ulcerativa debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la semana 14. Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

En pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas en adelante. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10. En pacientes que respondan se debe continuar el tratamiento cada ocho semanas a partir de la semana 14. La terapia para pacientes con Enfermedad de Crohn debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la Semana 14. Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Corticosteroides

En aquellos pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.





Repetición del tratamiento

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de reiniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar su administración cada cuatro semanas (ver Propiedades Farmacodinámicas, 5.1). El periodo de interrupción del tratamiento en ensayos clínicos tuvo una duración de hasta un año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de acontecimientos adversos o reacciones relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab.

Método de administración

Se aclara que esta sección está siendo objeto de estudio por parte de la Dirección de Medicamentos bajo radicado No. 20181123477 del 20/06/2018.
Se señalan los fragmentos adicionales.

Vedolizumab se debe administrar solamente por infusión intravenosa. Se debe reconstituir y posteriormente diluir, antes de la administración intravenosa. Vedolizumab se administra como infusión intravenosa durante 30 minutos. No administrar en forma de bolo o push intravenoso. El polvo liofilizado de vedolizumab se debe reconstituir con agua estéril para inyección y se debe diluir en 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o en 250 mL de solución estéril de Lactato de Ringer antes de su administración. Luego de completar la infusión, enjuague con 30 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 30 mL de solución estéril de Lactato de Ringer.

Se debe monitorizar a los pacientes durante y después de la infusión.

Instrucciones para la reconstitución y la infusión

1. Utilice técnica aséptica cuando prepare la solución de vedolizumab para infusión intravenosa.
2. Retire la tapa de apertura fácil del vial y limpie con un algodón humedecido en alcohol. Reconstituya vedolizumab con 4,8 mL de agua estéril para inyección a temperatura ambiente (20°C-25°C), utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
3. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón y dirija el líquido de agua estéril para inyección hacia la pared del vial, con el fin de evitar la formación excesiva de espuma.



4. Mueva suavemente el vial en círculos durante al menos 15 segundos. No lo agite enérgicamente ni lo invierta.
5. Deje reposar el vial durante unos 20 minutos a temperatura ambiente (20°C-25°C) para permitir la reconstitución y eliminar cualquier resto de espuma; durante este tiempo puede mover en círculos el vial y comprobar la disolución. Si no se ha disuelto completamente al cabo de 20 minutos, déjelo reposar otros 10 minutos. No utilice el vial si el medicamento no se ha disuelto después de 30 minutos.
6. Antes de la disolución, inspeccionar la presencia de partículas y de decoloración en la solución reconstituida. La solución debe ser transparente u opalescente, de incolora a amarillo pálido y sin partículas visibles. La solución reconstituida que presente un color no característico o contenga partículas no debe administrarse.
7. Una vez reconstituido, invierta suavemente el vial 3 veces.
8. Inmediatamente extraiga 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido, utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
9. Añada los 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido a 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 250 mL de solución de Lactato de Ringer y mezcle suavemente la bolsa de infusión (no hay que extraer 5 ml de de la bolsa de infusión antes de añadir vedolizumab). No añada otros medicamentos a la solución de infusión preparada ni al equipo utilizado para la infusión intravenosa. Administre la solución de infusión durante 30 minutos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Vedolizumab debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra vedolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

Reacciones relacionadas con la infusión

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada.

Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de vedolizumab inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos).

Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca





la RRI leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI leves a moderadas por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada.

Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con vedolizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Vedolizumab posee un efecto inmunosupresor específico en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4\beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. No se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos.

No se han reportado casos de LMP en los estudios clínicos del vedolizumab. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con vedolizumab. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento.





Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits, generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Uso previo o concomitante de productos biológicos

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de vedolizumab en dichos pacientes.

Vacunaciones

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben vedolizumab pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. e., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq$





1/10,000 a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Frecuencia/ Clasificación por órganos y Sistemas *	Muy Frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Infección del tracto respiratorio superior Bronquitis Influenza Sinusitis
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	--
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	--	Tos Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	--	Náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	--	Erupción Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor de espalda Dolor en extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	--	Pirexia Fatiga

*RAMs incluidos como términos preferentes se basan en MedDRA versión 14.0.

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

Nueva dosificación:

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas a partir de entonces. La terapia para pacientes con colitis ulcerativa debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la semana 14. Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.





En pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas en adelante. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10. En pacientes que respondan se debe continuar el tratamiento cada ocho semanas a partir de la semana 14. La terapia para pacientes con Enfermedad de Crohn debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la Semana 14. Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Corticosteroides

En aquellos pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Repetición del tratamiento

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de reiniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar su administración cada cuatro semanas. El periodo de interrupción del tratamiento en ensayos clínicos tuvo una duración de hasta un año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de acontecimientos adversos o reacciones relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab.

Método de administración

Se aclara que esta sección está siendo objeto de estudio por parte de la Dirección de Medicamentos bajo radicado No. 20181123477 del 20/06/2018. Se señalan los fragmentos adicionales.

Vedolizumab se debe administrar solamente por infusión intravenosa. Se debe reconstituir y posteriormente diluir, antes de la administración intravenosa. Vedolizumab se administra como infusión intravenosa durante 30 minutos. No administrar en forma de bolo o push intravenoso. El polvo liofilizado de





vedolizumab se debe reconstituir con agua estéril para inyección y se debe diluir en 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o en 250 mL de solución estéril de Lactato de Ringer antes de su administración. Luego de completar la infusión, enjuague con 30 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 30 mL de solución estéril de Lactato de Ringer. Se debe monitorizar a los pacientes durante y después de la infusión.

Instrucciones para la reconstitución y la infusión

1. Utilice técnica aséptica cuando prepare la solución de vedolizumab para infusión intravenosa.
2. Retire la tapa de apertura fácil del vial y limpie con un algodón humedecido en alcohol. Reconstituya vedolizumab con 4,8 mL de agua estéril para inyección a temperatura ambiente (20°C-25°C), utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
3. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón y dirija el líquido de agua estéril para inyección hacia la pared del vial, con el fin de evitar la formación excesiva de espuma.
4. Mueva suavemente el vial en círculos durante al menos 15 segundos. No lo agite enérgicamente ni lo invierta.
5. Deje reposar el vial durante unos 20 minutos a temperatura ambiente (20°C-25°C) para permitir la reconstitución y eliminar cualquier resto de espuma; durante este tiempo puede mover en círculos el vial y comprobar la disolución. Si no se ha disuelto completamente al cabo de 20 minutos, déjelo reposar otros 10 minutos. No utilice el vial si el medicamento no se ha disuelto después de 30 minutos.
6. Antes de la disolución, inspeccionar la presencia de partículas y de decoloración en la solución reconstituida. La solución debe ser transparente u opalescente, de incolora a amarillo pálido y sin partículas visibles. La solución reconstituida que presente un color no característico o contenga partículas no debe administrarse.
7. Una vez reconstituido, invierta suavemente el vial 3 veces.
8. Inmediatamente extraiga 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido, utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
9. Añada los 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido a 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 250 mL de solución de Lactato de Ringer y mezcle suavemente la bolsa de infusión (no hay que extraer 5 ml de de la bolsa de infusión antes de añadir vedolizumab). No añada otros medicamentos a la solución de infusión preparada ni al equipo utilizado para la infusión intravenosa. Administre la solución de infusión durante 30 minutos.





Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Vedolizumab debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra vedolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa.

Reacciones relacionadas con la infusión

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada.

Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de vedolizumab inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos).

Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI leves a moderadas por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada.

Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con vedolizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se





debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Vedolizumab posee un efecto inmunosupresor específico en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4 \beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. No se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

No se han reportado casos de LMP en los estudios clínicos del vedolizumab. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con vedolizumab. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits, generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Uso previo o concomitante de productos biológicos

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab.





No se dispone de datos clínicos sobre el uso concomitante de vedolizumab con inmunosupresores biológicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de vedolizumab en dichos pacientes.

Vacunaciones

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben vedolizumab pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. e., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Frecuencia/ Clasificación por órganos y Sistemas *	Muy Frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Infección del tracto respiratorio superior Bronquitis Influenza Sinusitis
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	--
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	--	Tos Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	--	Náusea





Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	--	Erupción Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor de espalda Dolor en extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	--	Pirexia Fatiga

***RAMs incluidos como términos preferentes se basan en MedDRA versión 14.0.**

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

3.2.8.2 PERJETA

Expediente : 20060320
 Radicado : 20181140582
 Fecha : 13/07/2018
 Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 420mg de Pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

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.

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias: disfunción ventricular izquierda: 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. En el ensayo fundamental cleopatra, el uso de perjeta junto a herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (dsvi) ni una disminución de la fevi en comparación con placebo en combinación con herceptin y docetaxe. No



obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la fevi.

No se ha estudiado el uso de perjeta en pacientes con: fevi anterior al tratamiento $\geq 50\%$; 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 ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente. Se debe evaluar la fevi antes de iniciar el tratamiento con perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente) a fin de comprobar si la fevi se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la fevi es $< 40\%$ o del $40\%-45\%$ y se asocia con una disminución ≥ 10 puntos del valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de perjeta y herceptin y se volverá a evaluar la fevi en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la fevi, o ha disminuido aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con perjeta y herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos. Reacciones asociadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia: perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad tras la administración de perjeta, se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta 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.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de vía de administración

Nueva dosificación:





Los pacientes tratados con Perjeta® deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice $\geq 2,0$ por FISH en un ensayo validado. Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Pauta de administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel: La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos, seguido por la administración cada 3 semanas de una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la recomendación es administrar Herceptin cada 3 semanas así:

En infusión IV con una dosis de carga inicial de trastuzumab de 8 mg / kg de peso corporal seguida por la administración cada 3 semanas de dosis de mantenimiento de 6 mg / kg de peso corporal.

Con la dosis fija de trastuzumab S.C. 600 mg cada 3 semanas, independientemente del peso corporal del paciente.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/ m². Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse escalonadamente hasta 100 mg/ m²

Nueva vía de administración:

Los pacientes tratados con Perjeta® deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice $\geq 2,0$ por FISH en un ensayo validado. Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Pauta de administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel: La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos, seguido por la administración cada 3 semanas de una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la recomendación es administrar Herceptin cada 3 semanas así:

En infusión IV con una dosis de carga inicial de trastuzumab de 8 mg / kg de peso corporal seguida por la administración cada 3 semanas de dosis de mantenimiento de 6 mg / kg de peso corporal.



Con la dosis fija de trastuzumab S.C. 600 mg cada 3 semanas, independientemente del peso corporal del paciente.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/ m². Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse escalonadamente hasta 100 mg/ m²

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

- **Modificación de dosificación**

Nueva dosificación:

Los pacientes tratados con Perjeta® deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice $\geq 2,0$ por FISH en un ensayo validado. Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Pauta de administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel: La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos, seguido por la administración cada 3 semanas de una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la recomendación es administrar Herceptin cada 3 semanas así:

En infusión IV con una dosis de carga inicial de trastuzumab de 8 mg / kg de peso corporal seguida por la administración cada 3 semanas de dosis de mantenimiento de 6 mg / kg de peso corporal.

Con la dosis fija de trastuzumab S.C. 600 mg cada 3 semanas, independientemente del peso corporal del paciente.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/ m². Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse escalonadamente hasta 100 mg/ m²



Los pacientes tratados con Perjeta® deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice $\geq 2,0$ por FISH en un ensayo validado. Perjeta no debe administrarse en inyección I.V. rápida o bolo I.V.

Pauta de administración de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel:
La dosis inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada en infusión I.V. de 60 minutos, seguido por la administración cada 3 semanas de una dosis de 420 mg, en infusión I.V. de 30-60 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la recomendación es administrar Herceptin cada 3 semanas así:

En infusión IV con una dosis de carga inicial de trastuzumab de 8 mg / kg de peso corporal seguida por la administración cada 3 semanas de dosis de mantenimiento de 6 mg / kg de peso corporal.

Con la dosis fija de trastuzumab S.C. 600 mg cada 3 semanas, independientemente del peso corporal del paciente.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/ m². Si se tolera bien, esta dosis puede elevarse escalonadamente hasta 100 mg/ m²

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. TRANSLARNA® (ATALURENO)

Radicado : 20181030647

Fecha : 19/02/2018

Interesado : Lloreda & Camacho

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2018 al interesado Lloreda & Camacho con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Translarna® (atalureno) (concepto Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6.)



3.4. ACLARACIONES

3.4.1. ABCERTIN® 200 U ABCERTIN® 400 U

Expediente : 20118253

Radicado : 2016155696 / 2017065504 / 20181072503

CONCEPTO: la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2., en el sentido indicar que la indicación aprobada es la siguiente y no como aparece en el Acta mencionada:

Indicaciones: Abcertin ® (imiglucerasa inyectable) está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo para los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1 que presentan una o más de las siguientes condiciones:

- Anemia tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de hierro
- Trombocitopenia.
- Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de vitamina D.
- Hepatomegalia o esplenomegalia

3.4.2. LUCENTIS 10MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Radicado : 20181175725

Fecha : 30/08/2018

Interesado : Novartis de Colombia S.A.

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

- Aclaración concepto Acta No 14 de 2017 numeral 3.1.3.11 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora en el sentido de que se incluyan las indicaciones completas del producto de la referencia conceptuadas favorablemente mediante Acta No. 05 de 2017 numeral 3.3.1 de la Sala especializada de medicamentos y



productos biológicos de la comisión revisora aprobadas mediante Resolución No. 2017035417, donde declaran como nuevas indicaciones del producto:

“Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- *la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);*
- *la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (*);*
- *la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);*
- *la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);*
- *la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana —ORVR— u oclusión de la vena central de la retina —OVCR—).”*

- Aclaración del concepto Acta No. 05 de 2017 numeral 3.2.3.2 de la sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos de la Comisión Revisora: en el sentido de que se incluyan las indicaciones completas del producto de la referencia conceptuadas favorablemente mediante Acta No. 05 de 2017 numeral 3.3.1 de la Sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora aprobadas mediante Resolución No. 2017035417, donde declaran como nuevas indicaciones del producto:

“Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- *la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);*
- *la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (*);*
- *la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);*
- *la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);*
- *la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana —ORVR— u oclusión de la vena central de la retina —OVCR—).”*

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.2.3.2., en el sentido de precisar que las indicaciones son las siguientes tal y como se aprobaron en el Acta No. 05 de 2017 SEMPB, numeral 3.3.1.:

Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- **la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);**



- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana —ORVR— u oclusión de la vena central de la retina —OVCR—).

3.4.3. VERORAB®

Expediente : 34332

Radicado : 2014104369

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, complementa el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014 numeral 3.1.3.6., Segunda Parte, en el sentido de indicar que la información farmacológica que aplica para el producto de la referencia es la siguiente:

Indicaciones:

Verorab está indicado para la prevención de la rabia en niños y adultos. Puede utilizarse antes y después de la exposición, como primovacunación o refuerzo.

Prevención de la rabia antes de la exposición (vacunación en preexposición)

La vacunación antes de la exposición debe recomendarse a los sujetos que presenten un riesgo elevado de contaminación por el virus de la rabia.

Debe ser vacunada toda persona con riesgo permanente, como el personal de laboratorio de diagnóstico, de investigación o producción que trabaje con el virus de la rabia. Se aconseja realizar un control serológico cada 6 meses.

La vacunación anterior a la exposición debe recomendarse igualmente a los sujetos con riesgo frecuente de exposición al virus de la rabia:

- Los veterinarios y sus ayudantes, los cuidadores de animales.
- Las personas que, debido a su actividad profesional o durante su tiempo libre, entren en contacto con especies como el perro, el gato, la mofeta o





el murciélago u otras especies que puedan tener la rabia. Por ejemplo, los guardas de caza, los cazadores, los trabajadores forestales y espeleólogos, los taxidermistas.

- Adultos y niños que residan o pasen temporadas en zonas de enzootia.

Pueden realizarse controles serológicos cada 2 ó 3 años en todos los individuos sometidos a exposición discontinua.

En las zonas de baja enzootia rábica, se considera que los veterinarios y asistentes (incluidos los estudiantes), los cuidadores de animales y el personal de las reservas naturales (guardas de caza) corren un riesgo ocasional de exposición y deben recibir una primovacunación antirrábica.

Deben realizarse controles serológicos de anticuerpos contra la rabia a intervalos regulares en función del riesgo presentado para cada sujeto.

Se administrarán inyecciones de refuerzo sistemáticamente en función del riesgo que corra el sujeto. La frecuencia de administración de las inyecciones de refuerzo se describe en la posología.

Prevención de la rabia después de la exposición (vacunación en postexposición)

Al menor riesgo de contaminación rábica, la vacunación postexposición debe realizarse lo antes posible.

La vacunación debe realizarse en un centro antirrábico especializado bajo supervisión médica.

El tratamiento posterior a la exposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, una inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas (IGR) y la vacunación en función de la naturaleza de la herida y el estado del animal (ver tablas 1 y 2).

Tabla 1. Instrucciones a seguir dependiendo del estado del animal

Circunstancias	Medidas a tomar con respecto		Observaciones
	al animal	al paciente	
Animal no disponible Circunstancias		Llevarlo al centro antirrábico para	Realizar siempre el tratamiento ^(b) hasta el final.



sospechosas o no		someterlo a tratamiento.	
Animal muerto Circunstancias sospechosas o no	Remitir el encéfalo a un laboratorio capacitado para su estudio.	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Interrumpir el tratamiento ^(b) si los análisis son negativos o continuarlo en caso contrario.
Animal vivo Circunstancias no sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a) .	Diferir el tratamiento antirrábico.	Adaptar el tratamiento ^(b) en función de los resultados de la vigilancia veterinaria del animal.
Circunstancias sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a) .	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Interrumpir el tratamiento ^(b) si la vigilancia veterinaria disipa las dudas iniciales o continuarlo en caso contrario.

(a) En Francia, la vigilancia veterinaria implica 3 certificados establecidos los días D0, D7 y D14 que declaren la ausencia de signos de rabia. Según las recomendaciones de la OMS, la duración mínima de la vigilancia veterinaria de los perros y gatos es de 10 días.

(b) Se recomienda administrar el tratamiento en función de la gravedad de la herida: Ver a continuación.

Tabla 2. Guía de la OMS para el tratamiento posterior a la exposición en función de la naturaleza del contacto o gravedad de la herida.

Grado de severidad	Naturaleza del contacto con un animal salvaje(a) o doméstico al que se le supone o confirma la rabia o incluso un animal que no puede someterse a observación	Tratamiento recomendado
I	Contacto o alimentación del animal ^(a) . Lamedura sobre piel intacta.	Ninguno, si puede hacerse una anamnesis fiable.
II	Piel expuesta mordisqueada. Rasguños o excoriaciones menores, sin sangrado.	Administrar la vacuna inmediatamente ^(b) .

III	Mordedura(s) o rasguño(s) que atraviesan la piel. Lamedura en piel erosionada. Contaminación de las mucosas por la saliva (lamedura). Exposición a murciélagos.	Administrar inmediatamente inmunoglobulinas y la vacuna antirrábica ^(b).
-----	--	--

(a) El contacto con roedores, conejos o liebres normalmente no requiere un tratamiento antirrábico específico.

(b) Interrumpir el tratamiento si la salud del animal es buena después de 10 días de observación (para los gatos y los perros) o si después de la eutanasia, la búsqueda de la rabia mediante las técnicas de laboratorio apropiadas da resultados negativos.

Contraindicaciones:

Preexposición

Contraindicaciones habituales de cualquier vacunación: la vacunación debe diferirse en caso de fiebre o enfermedad aguda. Hipersensibilidad conocida al principio activo, a uno de los excipientes, a la polimixina B, a la estreptomicina o a la neomicina.

En todos los casos, debe valorarse la relación riesgo-beneficio.

Postexposición

Debido a la evolución siempre fatal de la infección rábica, no existe ninguna contraindicación de la vacunación postexposición.

Advertencias y Precauciones:

Las recomendaciones relativas al calendario de inyección deben respetarse puntualmente. Especialmente en los casos de postexposición, se debe administrar el tratamiento en función del estado del animal, de las circunstancias del contacto así como de la naturaleza de la herida.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado para hacer frente a una posible reacción anafiláctica inmediata después de la inyección de la vacuna, en especial en caso de postexposición en los sujetos que padezcan una hipersensibilidad conocida a la polimixina B, la estreptomicina o la neomicina.



No inyectar por vía intravascular. Comprobar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo antes de la inyección de la vacuna.

VERORAB no debe administrarse por vía subcutánea. VERORAB no debe inyectarse en la región del glúteo ya que se han observado los títulos de anticuerpos neutralizantes más débiles en esta región.

Son necesarios controles serológicos regulares. Estos controles serológicos se realizan mediante la verificación de la neutralización completa de un virus de prueba por el método RFFIT (Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente). Esta prueba debe efectuarse cada 6 meses en personas expuestas a un riesgo permanente, y cada 2 ó 3 años después de cada refuerzo en sujetos sometidos a una exposición discontinua. Si el índice de anticuerpos está por debajo de un título considerado como protector, 0,5UI/ml (RFFIT), debe administrarse una inyección de refuerzo.

Cuando la vacuna se administra a sujetos que presentan una inmunodeficiencia conocida, debido a una enfermedad inmunosupresiva o a un tratamiento inmunosupresor concomitante (como por ejemplo, corticoides), debe realizarse un control serológico de sus índices de anticuerpos entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. Si el índice de anticuerpos está por debajo del título considerado como protector, 0,5UI/ml (RFFIT), debe administrarse una inyección suplementaria.

Debe tenerse en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacuna en los prematuros (nacidos $\leq$ 28 semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en los lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

VERORAB debe administrarse con precaución en sujetos que presentan trombocitopenia o trastornos de coagulación, debido al riesgo de sangrado que puede ocurrir durante la administración.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Un estudio de toxicidad en animales sobre la reproducción y el desarrollo, realizado con la vacuna antirrábica inactivada VEROBAB, no ha puesto en





manifiesto ningún efecto dañino sobre la fertilidad de las hembras ni sobre el desarrollo pre y postnatal.

En cuanto al aspecto clínico, el uso de vacunas antirrábicas (cepa “WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M” inactivada) en un número limitado de embarazos no ha demostrado ningún efecto teratogénico hasta ahora. Debido a la gravedad de la enfermedad, se debe realizar la vacunación durante el embarazo según el plan habitual de vacunación, en caso de riesgo elevado de contaminación.

Lactancia

Se puede administrar la vacuna durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha informado con frecuencia la presencia de mareos después de la vacunación. Esto puede tener efectos temporales sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

VERORAB puede administrarse a los adultos y a los niños utilizando la misma posología. El esquema de vacunación debe adaptarse a las circunstancias de la vacunación y al estado de inmunidad antirrábica del sujeto.

Vacunación de preexposición

Deben administrarse tres dosis de VERORAB (0,5 ml) los D0, D7 y D28 o D21. La dosis prevista del D28 puede administrarse el D21.

Se recomiendan refuerzos y controles serológicos regulares (para evaluar la seroconversión de los sujetos). La frecuencia de realización de estos refuerzos y controles se indica en la tabla 3. Cada refuerzo consiste en la administración de 0,5 ml.

VERORAB puede administrarse como inyección de refuerzo después de una primovacuna con una vacuna antirrábica de cultivo celular (vacuna antirrábica preparada en células VERO o células diploides humanas (HDCV)).

Tabla 3: Recomendaciones relativas a la primovacuna y los refuerzos



RIESGO	NATURALEZA DEL RIESGO	POBLACIÓN CONCERNIDA	TRATAMIENTO DE PREEXPOSICIÓN
CONTINUO	Presencia continua de virus en fuerte concentración. Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	Personal de laboratorio de investigación y de producción que trabaja con el virus de la rabia.	Primovacunación. Serología cada 6 meses. Refuerzos cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*
FRECUENTE	Exposición habitualmente episódica. Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	Personal de laboratorio diagnóstico veterinarios, espeleólogos, cuidadores de animales y trabajadores forestales en las zonas de epizootia.	Primovacunación. Refuerzo 1 año más tarde. Serología cada 2 años. Refuerzos posteriores cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*
POCO FRECUENTE	Exposición frecuentemente episódica. Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos.	Veterinarios, cuidadores de animales y trabajadores forestales de poca endemia. Estudiantes de medicina veterinaria.	Primovacunación. Refuerzo 1 año más tarde. Refuerzos ulteriores cada 5 años.

*Un refuerzo es necesario cuando el índice de anticuerpos neutralizantes es estrictamente inferior al umbral protector (0,5 UI/ml mediante el método de RFIT-Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente).

En sujetos inmunodeficientes, debe realizarse un control serológico entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. Si el resultado del control demuestra un título en anticuerpos estrictamente inferior a 0,5 UI/ml, se justifica una inyección adicional.

Vacunación de postexposición

El tratamiento de postexposición incluye el tratamiento local no específico de la



herida, la vacunación y la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas. Este tratamiento se adaptará a la naturaleza del contacto o herida, al estado del animal y al estatus de vacunación antirrábica del paciente.

Primeros auxilios: tratamiento local de la herida

Todas las mordeduras y arañazos deben lavarse inmediatamente con agua abundante y jabón o detergente. Esto puede permitir eliminar de manera eficaz el virus de la rabia en el lugar de la infección.

Podrá aplicarse a continuación una solución de alcohol a 70%, tintura (o una solución) de yodo, o una solución a 0,1% de amonio cuaternario (siempre que no existan restos de jabón, pues ambas sustancias se neutralizan mutuamente).

En función de la gravedad de las heridas, si las inmunoglobulinas antirrábicas (IGR) deben administrarse en asociación con la vacuna, consultar las condiciones de utilización de las IGR que aparecen en el prospecto.

Si es necesario, el tratamiento deberá completarse mediante la administración de una profilaxis antitetánica y/o una antibioticoterapia.

Sujetos completamente inmunizados

Los sujetos previamente inmunizados deben poder documentar:

- Una vacunación antirrábica completa antes o después de la exposición mediante una vacuna de cultivo celular o,
- Un título de anticuerpos antirrábicos documentado = 0,5 UI/ml.

Si la vacunación de preexposición se realizó hace menos de 5 años (vacuna antirrábica de cultivo celular), se administran dos dosis de refuerzo de VERORAB (0,5 ml) el D0 y el D3. No es necesaria, ni debe realizarse una administración de inmunoglobulinas antirrábicas (IGR).

Si la vacunación de preexposición se realizó hace más de 5 años o si está incompleta o en caso de duda, se considera que el sujeto no tiene un estatus de vacunación seguro y debe instaurarse el tratamiento completo de postexposición.

Si el sujeto es inmunodeficiente, se debe igualmente instaurar el tratamiento completo de postexposición.

Tabla 4: Recomendaciones relativas a la vacunación antirrábica postexposición según las inyecciones anteriores

Vacunación administrada en los 5 años anteriores (con una vacuna antirrábica en cultivo celular)	2 inyecciones: D0 y D3
Vacunación administrada más de 5 años antes o vacunación incompleta	Protocolo Essen: 5 inyecciones: días D0, D3, D7, D14 y D28, con administración de IGR si es necesario. Protocolo Zagreb: 2 dosis al día D0, 1 dosis los días D7 y D21, con administración de IGR si es necesario.

Sujetos no inmunizados:

Protocolo Essen

Deben administrarse cinco dosis de VERORAB (0,5 ml) los D0, D3, D7, D14 y D28.

Protocolo Zagreb (plan 2-1-1)

Administración de cuatro dosis de VERORAB de 0,5 ml: una dosis se administra en los deltoides derecho y una dosis en el deltoides izquierdo el D0 y después una dosis en el deltoides los días 7 y 21.

Independientemente del protocolo utilizado, no debe interrumpirse la vacunación excepto si el estado del animal lo permite.

Independientemente del protocolo utilizado, deben administrarse inmunoglobulinas antirrábicas (IGR) al mismo tiempo que la primera vacuna, en caso de herida grave, (categoría III según la clasificación OMS de riesgo rábico). Pueden utilizarse inmunoglobulinas equinas y humanas con VERORAB.

La posología de las IGR reconocida a nivel internacional es la siguiente:

- Inmunoglobulinas humanas antirrábicas: 20 UI/kg de peso corporal.
- Inmunoglobulinas equinas antirrábicas: 40 UI/kg de peso corporal.

Puesto que las IGR son capaces de inhibir parcialmente la producción activa de anticuerpos, la dosis administrada no debe superar la dosis recomendada.



La vacuna se inyectará en la zona contralateral a los lugares de administración de las IGR.

En los sujetos inmunodeficientes, ante toda exposición de categoría II (según la clasificación OMS de riesgo rábico), se debe igualmente administrar inmunoglobulinas antirrábicas en asociación con la vacuna. Vacunación de sujetos ya inmunizados (vacunación de preexposición completa probada).

Si el sujeto es inmunodeficiente, se debe igualmente instaurar el tratamiento completo de postexposición.

En las zonas geográficas con rabia endémica, la administración de dos inyecciones de vacuna el D0 puede justificarse, por ejemplo, cuando las lesiones son muy graves o se encuentran cerca del sistema nervioso, en caso de inmunodeficiencia del sujeto, o cuando se produce un retraso entre la exposición y la consulta médica.

Forma de administración

VERORAB se administra únicamente por vía intramuscular, generalmente, en la región anterolateral del muslo hasta los 12 meses de edad y en el deltoides a partir de esta edad. No inyectar en la región del glúteo.

No inyectar por vía intravascular. Comprobar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo antes de la inyección de la vacuna. No administrar por vía subcutánea.

En caso de administración según el protocolo Zagreb, se debe administrar una dosis en cada deltoides (derecho e izquierdo) en adultos el D0 y después de una dosis los días 7 y 21.

Interacciones:

Los corticoides así como los otros tratamientos inmunosupresores pueden interferir en la producción de anticuerpos y hacer que la vacuna no surta efecto.

Las inmunoglobulinas deben administrarse en un lugar diferente al de la vacuna (lado contralateral).

Reacciones Adversas:



Al igual que todos los medicamentos, VERORAB puede tener efectos adversos. Reacción alérgica cutánea como erupción (rash) acompañada de picores (urticaria, prurito), hinchazón (edema).

Reacción alérgica con daño respiratorio (disnea, angiodema). Reacción anafiláctica, reacción de tipo enfermedad sérica.

Dolores de cabeza (cefalea), vértigos, somnolencia.

Dolores abdominales, náuseas, diarreas, vómitos.

Dolores musculares (mialgia), dolores articulares (artralgia).

En el lugar de la inyección: dolor, eritema (enrojecimiento) e induración, hematoma, hinchazón (edema) y picores (prurito).

Fiebre (hipertermia), escalofríos, malestar, síndrome pseudogripal.

Convulsiones, encefalopatías.

Fatiga (astenia).

En los bebés nacidos muy prematuramente (en la semana 28 del embarazo, o antes), pueden ocurrir pausas respiratorias durante los 2 o 3 días siguientes a la vacunación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si se presenta cualquier reacción adversa, se debe notificar al grupo de Farmacovigilancia y/o al Sistema de Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI).

Sobredosis:

No se han descrito casos de sobredosis.

Instrucciones de uso y manipulación:

El polvo antes de la reconstitución es de color blanco uniforme.

Para reconstituir la vacuna:

- Retirar la tapa del vial de la vacuna.
- Inyectar el contenido de la jeringa prellenada en el vial de polvo.
- Agitar suavemente hasta obtener una suspensión homogénea de vacuna. La vacuna reconstituida se presenta en forma de un líquido transparente.
- Aspirar inmediatamente 0.5mL de suspensión.
- Inyectar.

Puesto que Verorab no contiene ningún conservante, la vacuna reconstituida



debe utilizarse inmediatamente.

La eliminación de los productos no utilizados o de los desechos se realizará de acuerdo con la legislación en vigor.

3.4.4. VICTOZA® 6mg/mL

Expediente : 20028798

Radicado : 20181091378

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.3., en el sentido de indicar que las indicaciones que se recomiendan aprobar son las siguientes y no como se encuentra en el Acta mencionada:

Nuevas Indicaciones:

Liraglutida está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Liraglutida está indicado para una administración una vez al día:

- Tratamiento en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no consigue un control glucémico adecuado.
- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con liraglutida y metformina
- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de liraglutida para reducir el riesgo de eventos cardíacos en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Adicionalmente, se ratifica la aprobación de los siguientes puntos:

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Victoza® no se debe administrar a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Victoza® no es un sustituto de la insulina



No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, el uso de liraglutida no se recomienda en estos pacientes.

Existe poca experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. No se recomienda la administración de Victoza® en estos pacientes debido a que se asocia con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluidos náuseas, vómito y diarrea.

Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 (como este producto) se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se notificaron casos de pancreatitis aguda en estudios clínicos y en el uso comercial. Antes de iniciar el tratamiento es necesario preguntar al paciente acerca de enfermedades pancreáticas previas, cálculos biliares, alcoholismo o hipertrigliceridemia severa, ya que estos pueden ser factores desencadenantes de pancreatitis. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda como: dolor abdominal grave y persistente. El dolor se puede extender desde el estómago o el abdomen hacia la espalda y estar acompañado o no de vómitos. Si se sospecha de pancreatitis, se debe discontinuar el tratamiento con Victoza®; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reanudar Victoza®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones en enzimas pancreáticas por sí solas no son un factor predictivo de pancreatitis aguda

Enfermedad tiroidea

Se han notificado reacciones adversas tiroideas en estudios clínicos como bocio en particular en pacientes con enfermedad preexistente tiroidea; por consiguiente, Victoza® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Victoza® en combinación con una sulfonilurea o una insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede disminuir, reduciendo la dosis de la sulfonilurea o la insulina.

Deshidratación

Se han informado casos de signos y síntomas de deshidratación, incluidos insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con



Victoza®. Los pacientes tratados con Victoza® deben conocer el posible riesgo de deshidratación por los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de líquidos

Por último, el interesado debe ajustar el inserto a la indicación conceptuada.

Siendo las 16:00 del día 13 de Septiembre de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB



CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO

Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES

Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS

Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA

Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL

Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO

Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ

Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN

Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

