

**COMISIÓN REVISORA**

**SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y  
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**ACTA No. 10 de 2023**

**SESIÓN EXTRAORDINARIA 25 DE AGOSTO DE 2023  
SESIONES ORDINARIAS 28, 29, 30, 31 DE AGOSTO y 1 DE SEPTIEMBRE DE 2023**

**ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**

**2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**

**3. TEMAS A TRATAR**

**3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**

**3.1.1. Medicamentos de síntesis**

**3.1.2. Medicamentos biológicos**

**3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**

**3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**

**3.4.1. Medicamentos de síntesis**

**3.4.2. Medicamentos biológicos**

**3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

**3.1.13. UNIFICACIONES**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
José Gilberto Orozco Díaz  
Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Kenny Cristian Díaz Bayona  
Jenny Patricia Clavijo Rojas  
José Julián López Gutiérrez  
Manuel Javier Torres Sánchez  
Andrey Forero Espinosa  
Danaida Erika Sandoval Peña  
William Saza Londoño  
Erwin Guzmán Aurela  
Luis Guillermo Restrepo Vélez

Invitados:

Nayive Rodríguez Rodríguez  
Grupo Farmacovigilancia DMPB

Secretaria SEMNNIMB  
Gicel Karina López González

### 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte  
Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

##### 3.1.1 Medicamentos de síntesis

##### 3.1.1.1 TREPHALAN®

Expediente : 20189597  
Radicado : 20201178717 / 20211118391 / 20221187541  
Fecha : 22/08/2022  
Interesado : Vesalius Pharma S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 5 g de Treosulfán

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir

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 2022027028 del 08 de agosto de 2022, de acuerdo con el concepto emitido en el acta 20 de 2021, numeral 3.1.1.6 de la SEMNNIMB., en el sentido de:

Revocar la decisión tomada en la resolución No. 2022027028 del 08 de agosto de 2022 y se CONCEDA el registro sanitario del producto Treosulfan 5g en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora Niega el recurso de reposición contra la Resolución No 2022027028 del 08 de agosto de 2022 considerando lo ya expresado en el concepto emitido en el Acta No 20 de 2021, Numeral 3.1.1.6., para la indicación “...*tratamiento paliativo del cáncer de ovario epitelial avanzado después de, al menos, un tratamiento estándar de primera línea*” el interesado no allegó los estudios clínicos mencionados que permitan una evaluación adecuada que sustente el balance beneficio/riesgo en la indicación propuesta; se le recuerda al interesado que para poder ser evaluados los estudios tienen que ser allegados en el dossier, ser nombrados o resumidos no es allegar los estudios.

### 3.1.1.2. CIBINQO® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210286  
Radicado : 20211177171 / 20221221342  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

#### Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave, en adultos que son candidatos a un tratamiento sistémico.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Infecciones sistémicas graves activas, incluida la tuberculosis (TB).
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

#### Precauciones y advertencias:

##### Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con abrocitinib. Las infecciones graves más frecuentes en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con infección sistémica grave y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de abrocitinib en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que hayan sido expuestos a la TB
- con antecedentes de una infección seria u oportunista
- que hayan residido o viajado a zonas de TB endémica o micosis endémicas, o
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que por si presentan signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que presenta una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a pruebas de diagnóstico completas inmediatamente y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano adecuado. Se debe vigilar estrechamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si el paciente no responde al tratamiento habitual.

#### Tuberculosis

La tuberculosis fue observada en los estudios clínicos con abrocitinib. Los pacientes se deben someter a pruebas de tamizaje de TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar el tamizaje anual en pacientes en zonas muy endémicas de TB. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente previa no tratada, se debe iniciar el tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento.

#### Reactivación viral

En estudios clínicos, se notificó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes que fueron tratados con 200mg, pacientes de 65 años de edad y mayores, con historia médica de herpes zóster con RAL  $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$  antes del evento y en pacientes que padecían dermatitis atópica grave al inicio del estudio. Si un paciente presenta una infección por herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que remita la infección.

El tamizado de hepatitis viral se debe realizar según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento. Los pacientes con indicios de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C) fueron excluidos de los estudios clínicos. Se analizó el ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes que dieron negativo para el antígeno de superficie del VHB, positivo para anticuerpos frente al núcleo del VHB y positivo para anticuerpos frente a la superficie del VHB. Se excluyeron los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LIC). Pacientes que tenían ADN del VHB negativo o por debajo de LIC pudieron iniciar el tratamiento; a estos pacientes se les vigiló el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

#### Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben abrocitinib. Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento o inmediatamente antes de su inicio. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas contra el herpes zóster, según las directrices de vacunación vigentes.

#### Acontecimientos trombóticos, incluida la embolia pulmonar

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que han recibido abrocitinib. Abrocitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo del paciente de TVP/EP incluyen: edad avanzada, obesidad, antecedentes médicos de TVP/EP, trastorno protrombótico, uso de anticonceptivos hormonales combinados o tratamiento hormonal sustitutivo y pacientes que han sido sometidos a una cirugía mayor o inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe suspender el tratamiento y evaluar inmediatamente a los pacientes, y después administrar un tratamiento adecuado.

#### Neoplasias malignas (incluidos los cánceres de piel no melanoma)

En los estudios clínicos con abrocitinib se observaron neoplasias malignas, incluido el cáncer de piel no melanoma (CPNM). Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y la aparición de neoplasias malignas. Se están realizando evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con abrocitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea CPNM tratado con éxito o cáncer de cuello uterino in situ o cuando se considere continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda un examen cutáneo periódico para los pacientes que tienen un mayor riesgo de cáncer de piel.

#### Anomalías hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  y recuento de plaquetas  $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$  confirmados en menos del 0,5% de los pacientes en los ensayos clínicos. No se debe iniciar tratamiento con abrocitinib en pacientes con recuento de plaquetas  $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , RAL  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , un RAN  $<1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  o que tengan un valor de hemoglobina  $<10$  g/dl. Se debe vigilar el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual del paciente (ver Tabla 1).

#### Lípidos

Se ha notificado aumento, dependiente de la dosis en los parámetros lipídicos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Se deben evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente (ver Tabla 1). No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se debe vigilar y tratar a los pacientes con parámetros lipídicos anómalos según las guías clínicas, dados los riesgos cardiovasculares asociados con hiperlipidemia. En pacientes con una gran carga de factores de riesgo cardiovascular, se deben considerar los riesgos y beneficios de abrocitinib en comparación con otros tratamientos disponibles para la dermatitis atópica. Si se elige abrocitinib, los tratamientos para el manejo de las concentraciones de lípidos se deben llevar a cabo según las guías clínicas.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad observado en pacientes de edad avanzada fue similar al de la población adulta con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de 65 años y mayores abandonaron los estudios clínicos y tenían más probabilidades de sufrir reacciones adversas graves en comparación con los pacientes más jóvenes; los pacientes de 65 años y mayores tenían más probabilidades de presentar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de infección por herpes zóster en pacientes de 65 años y mayores fue mayor que la de los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años.

## Afecciones por inmunosupresión o medicamentos inmunosupresores

Los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia o un familiar de primer grado con una inmunodeficiencia hereditaria fueron excluidos de los estudios clínicos y no se dispone de información sobre estos pacientes.

No se ha estudiado la combinación con inmunomoduladores biológicos, inmunosupresores potentes como, por ejemplo, la ciclosporina u otros inhibidores de la Janus cinasa (JAK). No se recomienda su uso concomitante con abrocitinib, ya que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

## Información sobre excipientes

### Lactosa Monohidrato

Los pacientes con problemas raros de intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa total o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

### Reacciones adversas:

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones notificadas con más frecuencia son náusea (15,1%), cefalea (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes son las infecciones (0,3%).

### Tabla de reacciones adversas

Se trató a un total de 3582 pacientes con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica. Entre ellos, 2784 pacientes (que representan 3006 años-paciente de exposición) fueron tratados con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg ( 023 pacientes) o 200 mg (1761 pacientes). Hubo 1451 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de abrocitinib en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, presentadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad

Tabla 2. Reacciones Adversas

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco Frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex <sup>a</sup> Herpes zóster <sup>b</sup>	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia <sup>c</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Acontecimientos trombóticos

			venosos, incluida la embolia pulmonar <sup>d</sup>
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatin fosfocinasa > 5 × ULN <sup>e</sup>	

- a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.  
b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.  
c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.  
d. Los acontecimientos trombóticos incluyen trombosis venosa profunda.  
e. Incluye los cambios detectados durante el seguimiento de parámetros analíticos (consulte el texto a continuación).

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Infecciones

En estudio controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fue: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. La mayoría de las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster (0,61 por cada 100 años-paciente en el grupo de abrocitinib 100 mg y 1.23 por cada 100 años-paciente en el grupo de abrocitinib 200 mg), la mayoría de los cuales fueron infecciones cutáneas multidermatómicas no serias. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes tratados con abrocitinib 200 mg (4,83 por 100 años-paciente) fue superior a la de los pacientes tratados con 100 mg (2,39 por 100 años-paciente). Las tasas de incidencia de herpes zóster también fueron más altas para pacientes de 65 años o más (HR 3,68), pacientes con antecedentes médicos de herpes zóster (HR 3,61), pacientes con dermatitis atópica grave al inicio (HR 1,28) y un ALC confirmado de <math>1,0 \times 10^3/\text{mm}^3</math> previo al evento de herpes zóster (HR 1,84).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 1,81 por cada 100 años-paciente en pacientes tratados con placebo, 3,32 por 100 años-paciente en pacientes tratados con 100 mg y 1,12 por 100 años-paciente en

pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones graves fue de 2,43 por 100 años-paciente en los tratados con 100 mg y de 2,46 por cada 100 años-paciente en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones graves notificadas con más frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Acontecimientos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,17 por 100 años-paciente para 200 mg y de 0.08 por 100 años-paciente para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,11 por 100 años-paciente en el grupo con 200 mg y de 0 por 100 años-paciente en el grupo de 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución en el recuento de plaquetas, relacionada con la dosis. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron al cabo de 4 semanas, después de las cuales el recuento de plaquetas regreso al valor inicial a pesar del tratamiento continuado. Se notificaron recuentos de plaquetas confirmados de  $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$  en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se notificó la tasa recuentos de plaquetas confirmadas de  $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$  fue de 0.17 por cada 100 años-paciente para 200 mg y 0 por cada 100 años-paciente para 100mg, la mayoría ocurrieron en la Semana 4. Los pacientes de  $\geq 65$  años de edad o más presentaron una tasa mayor de un recuento de plaquetas  $\text{NM}<75 \times 10^3/\text{mm}^3$ .

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron RAL confirmados de  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se notificó la tasa de RAL confirmados de  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  fue de 0.56 por cada 100 años-paciente de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0 por cada 100 años-paciente de los pacientes tratados con 100 mg, la tasa más alta fue observada en pacientes  $\geq 65$  años.

Aumento de los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (CLDL), el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (CHDL) en relación con placebo en la semana 4, que permaneció elevado hasta la visita final en el período de

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento. No hubo cambios significativos en la relación LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos relacionados con hiperlipidemia ocurrieron en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg, en el 0,6% de los tratados con 200 mg y el 0% de los pacientes con placebo.

#### Elevaciones en la creatinfosfocinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjeron aumentos significativos en los valores de CPK ( $>5 \times$  UNL) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio como resultado la suspensión del tratamiento.

#### Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron náuseas en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. La suspensión del tratamiento debido a náuseas ocurrió en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó náuseas en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de las náuseas fue de 15 días. La mayoría de los casos eran de gravedad leve a moderada.

#### Población pediátrica

Un total de 635 pacientes adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) fueron tratados con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica, lo que representa una exposición de 425,9 años-paciente. El perfil de seguridad observado en adolescentes en los estudios clínicos de dermatitis atópica fue similar al de la población adulta.

#### Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

#### Interacciones:

##### Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas y transportador OAT3.

#### Administración concomitante con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando se administraron 100 mg de abrocitinib de forma concomitante con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 y moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 y del CYP3A), el grado de exposición de la fracción activa de abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con la administración en monoterapia.

#### Administración concomitante con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de 200 mg de abrocitinib después de dosis múltiples con rifampicina (un potente inductor de las enzimas CYP), dio como resultado una reducción de la exposición de la fracción activa de abrocitinib en aproximadamente 56%.

#### Administración concomitante con inhibidores del OAT3

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición a la fracción activa de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

#### Administración concomitante con medicamentos que aumentan EL pH gástrico

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con famotidina 40 mg, un antagonista del receptor H<sub>2</sub>, la exposición a la fracción activa de abrocitinib disminuyó en aproximadamente un 35%. El efecto de elevar EL pH gástrico con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) sobre la farmacocinética de abrocitinib no ha sido estudiado, aunque puede ser similar a la observada con famotidina. Se debe considerar la dosis diaria más alta de 200 mg para pacientes tratados de forma concomitante con productos que aumentan EL pH gástrico, ya que pueden reducir la eficacia de abrocitinib.

#### Posibilidad de que abrocitinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de abrocitinib en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (por ejemplo, etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración concomitante de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de abrocitinib 200 mg, aumentó el ABC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente, comparada con la administración en monoterapia. Se debe tener precaución con el uso concomitante de abrocitinib con dabigatrán.

No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de otros sustratos de la P-gp.

Se debe tener precaución con los niveles de sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho como, por ejemplo, digoxina, ya que pueden aumentar sus niveles.

In vitro, abrocitinib es un inductor del CYP2B6 y CYP1A2, y un inductor e inhibidor de las enzimas CYP2C19. No se han realizado estudios de interacción farmacocinética con sustratos del CYP2B6, CYP1A2 y CYP2C19. La exposición de los medicamentos metabolizados por el CYP2B6 (por ejemplo, bupropión y efavirenz) y el CYP1A2 (por ejemplo, alosetrón, duloxetine, ramelteón y tizanidina) puede disminuir y los metabolizados por el CYP2C19 (por ejemplo, S- mefenitoína) pueden aumentar inicialmente y luego disminuir, cuando se utilizan de forma concomitante con abrocitinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 200 mg una vez al día.

- Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día en pacientes  $\geq 65$  años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg.
- Durante el tratamiento, la dosis se puede reducir o aumentar según la tolerabilidad y la eficacia. Para el mantenimiento, se debe considerar la dosis efectiva más baja. La dosis máxima diaria es de 200 mg.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos con medicamentos tópicos para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de mejoría terapéutica después de 24 semanas.

Tabla 1. Parámetros analíticos y recomendaciones para su seguimiento

Parámetros analíticos	Recomendación de seguimiento	Acción
Hemograma completo incluyendo recuento de plaquetas, recuento absoluto de linfocitos (RAL), recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y hemoglobina (Hb).	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente.	Plaquetas: se debe suspender el tratamiento si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ .
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor. Se debe suspender el tratamiento si los valores se mantienen.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $< 8 \text{ g/dl}$ y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente y las guías clínicas para la hiperlipidemia.	Se debe vigilar a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para la hiperlipidemia.

#### Inicio del tratamiento

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas  $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  o con un valor de hemoglobina  $< 10 \text{ G/dL}$ .

#### Interrupción de la dosis

Si un paciente presenta una infección grave, sepsis o una infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar las anomalías en los parámetros analíticos tal y como se describe en la Tabla 1.

#### Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, el tratamiento se debe reanudar a la hora programada habitual.

#### Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores duales potentes del CYP2C19 y moderados del CYP2C9, o inhibidores específicos potentes del CYP2C19 (por ejemplo, fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), se debe reducir la dosis recomendada de CIBINQO® a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (por ejemplo, rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

En pacientes que reciben agentes reductores del ácido (p. ej., antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>), se debe considerar una dosis de 200 mg de abrocitinib una vez al día.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a <90 mL/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a <60 mL/min), la dosis recomendada de abrocitinib se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min), la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 100 mg.

No se ha estudiado abrocitinib en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en tratamiento renal sustitutivo.

##### Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh) o moderada (Clase B de Child Pugh). Abrocitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).

##### Pacientes de edad avanzada

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis de inicio recomendada para pacientes de 65 años o mayores es de 100 mg una vez al día.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Cibinqo ha sido estudiado en adolescentes de 12 a < 18 años de edad. Sin embargo, a causa de los hallazgos óseos en ratas jóvenes (comparable a una edad de 3 meses en humanos) , se necesitan datos adicionales a largo plazo en adolescentes en crecimiento para determinar que los beneficios superan los riesgos.

#### Método de administración

Este medicamento se debe tomar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

En pacientes que experimenten náusea, la ingesta de comprimidos con alimentos puede mejorar las náuseas.

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben partir, triturar ni masticar ya que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

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. 2022008031 emitido mediante Acta No. 02 de 2022 numeral 3.1.1.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto basado en SmpC versión EU SmPC\_15Aug22\_v1 allegado mediante radicado 20221221342
- Información para prescribir basado en SmpC versión EU SmPC\_15Aug22\_v1 allegado mediante radicado 20221221342

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta con radicado 20221221342 al Auto No. 2022008031 emitido mediante Acta No. 02 de 2022 numeral 3.1.1.5, solicita evaluación farmacológica para CIBINQO® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS cuyo principio activo es Abrocitinib tabletas recubiertas

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en la indicación “...tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave, en adultos que son candidatos a un tratamiento sistémico”, por medio del cual se le requirió información clínica adicional en el grupo etario de 12 a 18 años, mayor tiempo de seguimiento y justificación de la Declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002. El interesado no presenta información clínica adicional y argumenta que la evidencia disponible no señala riesgos en el grupo etario de 12 a 18 años, sin embargo decide limitar la indicación para adultos. Presenta información de mayor tiempo de seguimiento del estudio B7451015, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad y se mantiene el efecto terapéutico.

A pesar de la similaridad estructural y farmacodinámica de abrocitinib con otros inhibidores de Janus quinasa, la Sala encuentra que la protección de datos para baricitinib vence el 30 de septiembre de 2024, por tanto, recomienda la protección de datos según lo establecido en el literal b del Artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar con la siguiente información:

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

#### Indicaciones:

**Dermatitis Atópica:** Abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Infecciones sistémicas graves activas, incluida la tuberculosis (TB).
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

#### Precauciones y advertencias:

**Los estudios sugieren que los inhibidores JAK tienen como efecto de clase un incremento de riesgo cardiovascular, eventos tromboticos, neoplasias, infecciones y muerte en comparación con los agentes antiTNFs, por lo cual, solo debe usarse si no**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes mayores de 65 años o fumadores o exfumadores o con otros factores de riesgo cardiovascular o con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias. Algunos de estos riesgos se pueden incrementar incluso a partir de los 50 años.**

### **Infecciones graves**

**Se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con abrocitinib. Las infecciones graves más frecuentes en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.**

**El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con infección sistémica grave y activa.**

**Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de abrocitinib en los pacientes:**

- **con infección crónica o recurrente**
- **que hayan sido expuestos a la TB**
- **con antecedentes de una infección seria u oportunista**
- **que hayan residido o viajado a zonas de TB endémica o micosis endémicas, o**
- **con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.**

**Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que por si presentan signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que presenta una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a pruebas de diagnóstico completas inmediatamente y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano adecuado. Se debe vigilar estrechamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si el paciente no responde al tratamiento habitual.**

### **Tuberculosis**

**La tuberculosis fue observada en los estudios clínicos con abrocitinib. Los pacientes se deben someter a pruebas de tamizaje de TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar el tamizaje anual en pacientes en zonas muy endémicas de TB. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente previa no tratada, se debe iniciar el tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento.**

### **Reactivación viral**

**En estudios clínicos, se notificó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes que fueron tratados con 200mg, pacientes de 65 años de edad y mayores, con historia médica de herpes zóster con RAL < 1 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> antes del evento y en pacientes que padecían dermatitis atópica grave al**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inicio del estudio. Si un paciente presenta una infección por herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que remita la infección.

El tamizado de hepatitis viral se debe realizar según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento. Los pacientes con indicios de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C) fueron excluidos de los estudios clínicos. Se analizó el ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes que dieron negativo para el antígeno de superficie del VHB, positivo para anticuerpos frente al núcleo del VHB y positivo para anticuerpos frente a la superficie del VHB. Se excluyeron los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LIC) Pacientes que tenían ADN del VHB negativo o por debajo de LIC pudieron iniciar el tratamiento; a estos pacientes se les vigiló el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

#### Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben abrocitinib. Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento o inmediatamente antes de su inicio. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas contra el herpes zóster, según las directrices de vacunación vigentes.

#### Acontecimientos trombóticos, incluida la embolia pulmonar

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que han recibido abrocitinib. Abrocitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo del paciente de TVP/EP incluyen: edad avanzada, obesidad, antecedentes médicos de TVP/EP, trastorno protrombótico, uso de anticonceptivos hormonales combinados o tratamiento hormonal sustitutivo y pacientes que han sido sometidos a una cirugía mayor o inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe suspender el tratamiento y evaluar inmediatamente a los pacientes, y después administrar un tratamiento adecuado.

#### Neoplasias malignas (incluidos los cánceres de piel no melanoma)

En los estudios clínicos con abrocitinib se observaron neoplasias malignas, incluido el cáncer de piel no melanoma (CPNM). Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y la aparición de neoplasias malignas. Se están realizando evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con abrocitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea CPNM tratado con éxito o cáncer de cuello uterino in situ o cuando se considere

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda un examen cutáneo periódico para los pacientes que tienen un mayor riesgo de cáncer de piel.

### Anomalías hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  y recuento de plaquetas  $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$  confirmados en menos del 0,5% de los pacientes en los ensayos clínicos. No se debe iniciar tratamiento con abrocitinib en pacientes con recuento de plaquetas  $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , RAL  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , un RAN  $<1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  o que tengan un valor de hemoglobina  $<10$  g/dl. Se debe vigilar el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual del paciente (ver Tabla 1).

### Lípidos

Se ha notificado aumento, dependiente de la dosis en los parámetros lipídicos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Se deben evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente (ver Tabla 1). No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se debe vigilar y tratar a los pacientes con parámetros lipídicos anómalos según las guías clínicas, dados los riesgos cardiovasculares asociados con hiperlipidemia. En pacientes con una gran carga de factores de riesgo cardiovascular, se deben considerar los riesgos y beneficios de abrocitinib en comparación con otros tratamientos disponibles para la dermatitis atópica. Si se elige abrocitinib, los tratamientos para el manejo de las concentraciones de lípidos se deben llevar a cabo según las guías clínicas.

### Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad observado en pacientes de edad avanzada fue similar al de la población adulta con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de 65 años y mayores abandonaron los estudios clínicos y tenían más probabilidades de sufrir reacciones adversas graves en comparación con los pacientes más jóvenes; los pacientes de 65 años y mayores tenían más probabilidades de presentar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de infección por herpes zóster en pacientes de 65 años y mayores fue mayor que la de los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años.

### Afecciones por inmunosupresión o medicamentos inmunosupresores

Los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia o un familiar de primer grado con una inmunodeficiencia hereditaria fueron excluidos de los estudios clínicos y no se dispone de información sobre estos pacientes.

No se ha estudiado la combinación con inmunomoduladores biológicos, inmunosupresores potentes como, por ejemplo, la ciclosporina u otros inhibidores de la Janus cinasa (JAK). No se recomienda su uso concomitante con abrocitinib, ya que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

### Información sobre excipientes

#### Lactosa Monohidrato

Los pacientes con problemas raros de intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa total o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones notificadas con más frecuencia son náusea (15,1%), cefalea (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes son las infecciones (0,3%).

#### Tabla de reacciones adversas

Se trató a un total de 3582 pacientes con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica. Entre ellos, 2784 pacientes (que representan 3006 años- paciente de exposición) fueron tratados con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg ( 023 pacientes) o 200 mg (1761 pacientes). Hubo 1451 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de abrocitinib en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, presentadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad

#### Tabla 2. Reacciones Adversas

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex <sup>a</sup> Herpes zóster <sup>b</sup>	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia <sup>c</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Acontecimientos trombóticos
			venosos, incluida la embolia pulmonar <sup>d</sup>
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatin fosfocinasa > 5 × ULN <sup>e</sup>	

- a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.  
b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.  
c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.  
d. Los acontecimientos trombóticos incluyen trombosis venosa profunda.  
e. Incluye los cambios detectados durante el seguimiento de parámetros analíticos (consulte el texto a continuación).

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Infecciones

En estudio controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fue:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. La mayoría de las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster (0,61 por cada 100 años-paciente en el grupo de abrocitinib 100 mg y 1.23 por cada 100 años-paciente en el grupo de abrocitinib 200 mg), la mayoría de los cuales fueron infecciones cutáneas multidermatómicas no serias. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes tratados con abrocitinib 200 mg (4,83 por 100 años-paciente) fue superior a la de los pacientes tratados con 100 mg (2,39 por 100 años-paciente). Las tasas de incidencia de herpes zóster también fueron más altas para pacientes de 65 años o más (HR 3,68), pacientes con antecedentes médicos de herpes zóster (HR 3,61), pacientes con dermatitis atópica grave al inicio (HR 1,28) y un ALC confirmado de  $< 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$  previo al evento de herpes zóster (HR 1,84).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 1,81 por cada 100 años-paciente en pacientes tratados con placebo, 3,32 por 100 años-paciente en pacientes tratados con 100 mg y 1,12 por 100 años-paciente en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones graves fue de 2,43 por 100 años-paciente en los tratados con 100 mg y de 2,46 por cada 100 años-paciente en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones graves notificadas con más frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

#### Acontecimientos tromboticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,17 por 100 años-paciente para 200 mg y de 0.08 por 100 años-paciente para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,11 por 100 años-paciente en el grupo con 200 mg y de 0 por 100 años-paciente en el grupo de 100 mg.

#### Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución en el recuento de plaquetas, relacionada con la dosis. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron al cabo de 4 semanas, después de las cuales el recuento de plaquetas regreso al valor inicial a pesar del tratamiento continuado. Se notificaron recuentos de plaquetas confirmados de  $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$  en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se notificó la tasa recuentos de plaquetas confirmadas de  $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$  fue de 0.17 por cada 100 años-paciente para 200 mg y 0 por cada 100 años-paciente para 100mg, la mayoría ocurrieron en la

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Semana 4. Los pacientes de  $\geq 65$  años de edad o más presentaron una tasa mayor de un recuento de plaquetas  $NM < 75 \times 10^3/mm^3$ .**

#### **Linfopenia**

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron RAL confirmados de  $< 0,5 \times 10^3/mm^3$  en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se notificó la tasa de RAL confirmados de  $< 0,5 \times 10^3/mm^3$  fue de 0.56 por cada 100 años-paciente de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0 por cada 100 años-paciente de los pacientes tratados con 100 mg, la tasa más alta fue observada en pacientes  $\geq 65$  años.

#### **Aumento de los lípidos**

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en relación con placebo en la semana 4, que permaneció elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la relación LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos relacionados con hiperlipidemia ocurrieron en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg, en el 0,6% de los tratados con 200 mg y el 0% de los pacientes con placebo.

#### **Elevaciones en la creatinfosfocinasa (CPK)**

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjeron aumentos significativos en los valores de CPK ( $> 5 \times UNL$ ) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio como resultado la suspensión del tratamiento.

#### **Náusea**

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron náuseas en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. La suspensión del tratamiento debido a náuseas ocurrió en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó náuseas en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de las náuseas fue de 15 días. La mayoría de los casos eran de gravedad leve a moderada.

#### **Población pediátrica**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Un total de 635 pacientes adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) fueron tratados con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica, lo que representa una exposición de 425,9 años-paciente. El perfil de seguridad observado en adolescentes en los estudios clínicos de dermatitis atópica fue similar al de la población adulta.

#### **Notificación de sospecha de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

#### **Interacciones:**

##### **Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib**

Abrocitinib se metaboliza predominantemente por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas y transportador OAT3.

##### **Administración concomitante con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9**

Cuando se administraron 100 mg de abrocitinib de forma concomitante con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 y moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 y del CYP3A), el grado de exposición de la fracción activa de abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con la administración en monoterapia.

##### **Administración concomitante con inductores del CYP2C19/CYP2C9**

La administración de 200 mg de abrocitinib después de dosis múltiples con rifampicina (un potente inductor de las enzimas CYP), dio como resultado una reducción de la exposición de la fracción activa de abrocitinib en aproximadamente 56%.

##### **Administración concomitante con inhibidores del OAT3**

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición a la fracción activa de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

##### **Administración concomitante con medicamentos que aumentan el pH gástrico**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con famotidina 40 mg, un antagonista del receptor H<sub>2</sub>, la exposición a la fracción activa de abrocitinib disminuyó en aproximadamente un 35%. El efecto de elevar el pH gástrico con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) sobre la farmacocinética de abrocitinib no ha sido estudiado, aunque puede ser similar a la observada con famotidina. Se debe considerar la dosis diaria más alta de 200 mg para pacientes tratados de forma concomitante con productos que aumentan el pH gástrico, ya que pueden reducir la eficacia de abrocitinib.

#### Posibilidad de que abrocitinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de abrocitinib en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (por ejemplo, etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración concomitante de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de abrocitinib 200 mg, aumentó el ABC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente, comparada con la administración en monoterapia. Se debe tener precaución con el uso concomitante de abrocitinib con dabigatrán. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de otros sustratos de la P-gp.

Se debe tener precaución con los niveles de sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho como, por ejemplo, digoxina, ya que pueden aumentar sus niveles.

In vitro, abrocitinib es un inductor del CYP2B6 y CYP1A2, y un inductor e inhibidor de las enzimas CYP2C19. No se han realizado estudios de interacción farmacocinética con sustratos del CYP2B6, CYP1A2 y CYP2C19. La exposición de los medicamentos metabolizados por el CYP2B6 (por ejemplo, bupropión y efavirenz) y el CYP1A2 (por ejemplo, alosetrón, duloxetina, ramelteón y tizanidina) puede disminuir y los metabolizados por el CYP2C19 (por ejemplo, S- mefenitoína) pueden aumentar inicialmente y luego disminuir, cuando se utilizan de forma c oncomitante con abrocitinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 200 mg una vez al día.

- Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día en pacientes  $\geq 65$  años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg.
- Durante el tratamiento, la dosis se puede reducir o aumentar según la tolerabilidad y la eficacia. Para el mantenimiento, se debe considerar la dosis efectiva más baja. La dosis máxima diaria es de 200 mg.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos con medicamentos tópicos para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de mejoría terapéutica después de 24 semanas.

Tabla 1. Parámetros analíticos y recomendaciones para su seguimiento

Parámetros analíticos	Recomendación de seguimiento	Acción
Hemograma completo incluyendo recuento de plaquetas, recuento absoluto de linfocitos (RAL), recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y hemoglobina (Hb).	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente.	Plaquetas: se debe suspender el tratamiento si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ .
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor. Se debe suspender el tratamiento si los valores se mantienen.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $< 8 \text{ g/dl}$ y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente y las guías clínicas para la hiperlipidemia.	Se debe vigilar a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para la hiperlipidemia.
----------------------	--	---

### Inicio del tratamiento

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas  $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $<1.2 \times 10^3/\text{mm}^3$  o con un valor de hemoglobina  $<10 \text{ g/dL}$ .

### Interrupción de la dosis

Si un paciente presenta una infección grave, sepsis o una infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar las anomalías en los parámetros analíticos tal y como se describe en la Tabla 1.

### Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, el tratamiento se debe reanudar a la hora programada habitual.

### Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores duales potentes del CYP2C19 y moderados del CYP2C9, o inhibidores específicos potentes del CYP2C19 (por ejemplo, fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), se debe reducir la dosis recomendada de CIBINQO® a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (por ejemplo, rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

En pacientes que reciben agentes reductores del ácido (p. ej., antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2), se debe considerar una dosis de 200 mg de abrocitinib una vez al día.

### Poblaciones especiales

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a <90 mL/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a <60 mL/min), la dosis recomendada de abrocitinib se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min), la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 100 mg.

No se ha estudiado abrocitinib en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en tratamiento renal sustitutivo.

### **Insuficiencia hepática**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh) o moderada (Clase B de Child Pugh) Abrocitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).

### **Pacientes de edad avanzada**

La dosis de inicio recomendada para pacientes de 65 años o mayores es de 100 mg una vez al día.

### **Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Cibinqo ha sido estudiado en adolescentes de 12 a < 18 años de edad. Sin embargo, a causa de los hallazgos óseos en ratas jóvenes (comparable a una edad de 3 meses en humanos) , se necesitan datos adicionales a largo plazo en adolescentes en crecimiento para determinar que los beneficios superan los riesgos.

### **Método de administración**

Este medicamento se debe tomar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

En pacientes que experimenten náusea, la ingesta de comprimidos con alimentos puede mejorar las náuseas.

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben partir, triturar ni masticar ya que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

### **Condición de venta: Venta con fórmula médica**

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Norma farmacológica: 13.1.16.0N10**

**Inserto e Información para prescribir deben ajustarse al presente concepto**

**Aprobado PGR versión 0.2 del producto CIBINQO. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.**

**Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

**Adicionalmente, de conformidad con lo establecido en los artículos 209 de la Constitución Política; 3 y 4 de la Ley 489 de 1998; 3 numerales 1, 2, 4, 5, 11, 12 y 13; 5 numeral 4; y 6 numerales 2 y 3 de la Ley 1437 de 2011; tomando en consideración que el (la) usuario (a) ha presentado una solicitud reiterada sobre el producto CIBINQO® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS cuyo principio activo es Abrocitinib; donde existe identidad de producto, modalidad y titular entendemos que el deseo derivado de esta conducta, clara e inequívoca, es desistir de la primera solicitud.**

**Sin embargo, con el objeto de garantizar el debido proceso y la eficacia de la decisión, comedidamente le solicitamos aclarar expresamente cuál es la solicitud respecto de la cual se desiste, considerando que, en virtud del principio constitucional de legalidad, no se podrán aprobar dos solicitudes idénticas respecto del mismo producto, aunado al hecho que este tipo de prácticas agravan la situación de morosidad del Instituto, congestionando la actividad administrativa del Invima.**

**Al respecto, debe considerar el (la) usuario (a) que el Invima, en estricto cumplimiento de los principios rectores de la función administrativa, ha priorizado la implementación de acciones orientadas a la superación de la aludida situación de atraso en algunos trámites de su competencia; por ello, no puede el (la) interesado (a), so pretexto de anticipar la respuesta institucional, promover el estudio concomitante de solicitudes análogas, pues ello implica un abierto desconocimiento de sus deberes ante las autoridades, frustrando la eficacia de las acciones de mejora que se vienen implementando para resolver con mayor eficiencia y celeridad los trámites en turno.**

**Esta solicitud se hace en los términos del artículo 17 de la Ley 1437 de 2011 en concordancia con el artículo 34 de la normatividad ibidem; y su respuesta será analizada a la luz de esta normatividad so pena de aplicar las consecuencias en ella previstas y ante el silencio o incumplimiento del requerimiento, se entenderá desistido la segunda radicación.**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1.1.3. CIBINQO® 200 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210312  
Radicado : 20211177578 / 20221216496  
Fecha : 19/09/2022  
Interesado : Pfizer S.A.S.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

#### Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave, en adultos que son candidatos a un tratamiento sistémico.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Infecciones sistémicas graves activas, incluida la tuberculosis (TB).
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

#### Precauciones y advertencias:

##### Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con abrocitinib. Las infecciones graves más frecuentes en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con infección sistémica grave y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de abrocitinib en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que hayan sido expuestos a la TB
- con antecedentes de una infección seria u oportunista
- que hayan residido o viajado a zonas de TB endémica o micosis endémicas, o
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que por sí presentan signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que presenta una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a pruebas de diagnóstico completas inmediatamente y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano adecuado. Se debe vigilar estrechamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si el paciente no responde al tratamiento habitual.

### Tuberculosis

La tuberculosis fue observada en los estudios clínicos con abrocitinib. Los pacientes se deben someter a pruebas de tamizaje de TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar el tamizaje anual en pacientes en zonas muy endémicas de TB. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente previa no tratada, se debe iniciar el tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento.

### Reactivación viral

En estudios clínicos, se notificó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes que fueron tratados con 200mg, pacientes de 65 años de edad y mayores, con historia médica de herpes zóster con RAL  $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$  antes del evento y en pacientes que padecían dermatitis atópica grave al inicio del estudio. Si un paciente presenta una infección por herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que remita la infección.

El tamizado de hepatitis viral se debe realizar según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento. Los pacientes con indicios de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C) fueron excluidos de los estudios clínicos. Se analizó el ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes que dieron negativo para el antígeno de superficie del VHB, positivo para anticuerpos frente al núcleo del VHB y positivo para anticuerpos frente a la superficie del VHB. Se excluyeron los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LIC). Pacientes que tenían ADN del VHB negativo o por debajo de LIC pudieron iniciar el tratamiento; a estos pacientes se les vigiló el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

### Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben abrocitinib. Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento o inmediatamente antes de su inicio. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas contra el herpes zóster, según las directrices de vacunación vigentes.

### Acontecimientos trombóticos, incluida la embolia pulmonar

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que han recibido abrocitinib. Abrocitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo del paciente de TVP/EP incluyen: edad avanzada, obesidad, antecedentes médicos de TVP/EP, trastorno protrombótico, uso de anticonceptivos hormonales combinados o tratamiento hormonal sustitutivo y pacientes que han sido sometidos a una cirugía mayor o inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe suspender el tratamiento y evaluar inmediatamente a los pacientes, y después administrar un tratamiento adecuado.

### Neoplasias malignas (incluidos los cánceres de piel no melanoma)

En los estudios clínicos con abrocitinib se observaron neoplasias malignas, incluido el cáncer de piel no melanoma (CPNM). Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y la aparición de neoplasias malignas. Se están realizando evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con abrocitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea CPNM tratado con éxito o cáncer de cuello uterino in situ o cuando se considere continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda un examen cutáneo periódico para los pacientes que tienen un mayor riesgo de cáncer de piel.

### Anomalías hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  y recuento de plaquetas  $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$  confirmados en menos del 0,5% de los pacientes en los ensayos clínicos. No se debe iniciar tratamiento con abrocitinib en pacientes con recuento de plaquetas  $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , RAL  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , un RAN  $<1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  o que tengan un valor de hemoglobina  $<10$  g/dl. Se debe vigilar el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual del paciente (ver Tabla 1).

### Lípidos

Se ha notificado aumento, dependiente de la dosis en los parámetros lipídicos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Se deben evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente (ver Tabla 1). No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se debe vigilar y tratar a los pacientes con parámetros lipídicos anómalos según las guías clínicas, dados los riesgos cardiovasculares asociados con hiperlipidemia. En pacientes con una gran carga de factores de riesgo cardiovascular, se deben considerar los riesgos y beneficios de abrocitinib en comparación con otros tratamientos disponibles para la dermatitis atópica. Si se elige abrocitinib, los

tratamientos para el manejo de las concentraciones de lípidos se deben llevar a cabo según las guías clínicas.

#### Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad observado en pacientes de edad avanzada fue similar al de la población adulta con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de 65 años y mayores abandonaron los estudios clínicos y tenían más probabilidades de sufrir reacciones adversas graves en comparación con los pacientes más jóvenes; los pacientes de 65 años y mayores tenían más probabilidades de presentar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de infección por herpes zóster en pacientes de 65 años y mayores fue mayor que la de los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años.

#### Afecciones por inmunosupresión o medicamentos inmunosupresores

Los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia o un familiar de primer grado con una inmunodeficiencia hereditaria fueron excluidos de los estudios clínicos y no se dispone de información sobre estos pacientes.

No se ha estudiado la combinación con inmunomoduladores biológicos, inmunosupresores potentes como, por ejemplo, la ciclosporina u otros inhibidores de la Janus cinasa (JAK). No se recomienda su uso concomitante con abrocitinib, ya que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

#### Información sobre excipientes

##### Lactosa Monohidrato

Los pacientes con problemas raros de intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa total o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

##### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones notificadas con más frecuencia son náusea (15,1%), cefalea (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes son las infecciones (0,3%).

#### Tabla de reacciones adversas

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se trató a un total de 3582 pacientes con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica. Entre ellos, 2784 pacientes (que representan 3006 años-paciente de exposición) fueron tratados con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg ( 023 pacientes) o 200 mg (1761 pacientes). Hubo 1451 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de abrocitinib en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, presentadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad

Tabla 2. Reacciones Adversas

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco Frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex <sup>a</sup> Herpes zóster <sup>b</sup>	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia <sup>c</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Acontecimientos trombóticos

			venosos, incluida la embolia pulmonar <sup>d</sup>
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatin fosfoquinasa > 5 × ULN <sup>e</sup>	

- a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.  
b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.  
c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.  
d. Los acontecimientos trombóticos incluyen trombosis venosa profunda.  
e. Incluye los cambios detectados durante el seguimiento de parámetros analíticos (consulte el texto a continuación).

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Infecciones

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fue: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. La mayoría de las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster (0,61 por cada 100 años-paciente en el grupo de abrocitinib 100 mg y 1,23 por cada 100 años-paciente en el grupo de abrocitinib 200 mg), la mayoría de los cuales fueron infecciones cutáneas multidermatómicas no serias. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes tratados con abrocitinib 200 mg (4,83 por 100 años-paciente) fue superior a la de los pacientes tratados con 100 mg (2,39 por 100 años-paciente). Las tasas de incidencia de herpes zóster también fueron más altas para pacientes de 65 años o más (HR 3,68), pacientes con antecedentes médicos de herpes zóster (HR 3,61), pacientes con dermatitis atópica grave al inicio (HR 1,28) y un ALC confirmado de  $< 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$  previo al evento de herpes zóster (HR 1,84).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 1,81 por cada 100 años-paciente en pacientes tratados con placebo, 3,32 por 100 años-paciente en pacientes tratados con 100 mg y 1,12 por 100 años-paciente en

pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones graves fue de 2,43 por 100 años-paciente en los tratados con 100 mg y de 2,46 por cada 100 años-paciente en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones graves notificadas con más frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Acontecimientos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,17 por 100 años-paciente para 200 mg y de 0.08 por 100 años-paciente para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,11 por 100 años-paciente en el grupo con 200 mg y de 0 por 100 años-paciente en el grupo de 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución en el recuento de plaquetas, relacionada con la dosis. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron al cabo de 4 semanas, después de las cuales el recuento de plaquetas regreso al valor inicial a pesar del tratamiento continuado. Se notificaron recuentos de plaquetas confirmados de  $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$  en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se notificó la tasa recuentos de plaquetas confirmadas de  $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$  fue de 0.17 por cada 100 años-paciente para 200 mg y 0 por cada 100 años-paciente para 100mg, la mayoría ocurrieron en la Semana 4. Los pacientes de  $\geq 65$  años de edad o más presentaron una tasa mayor de un recuento de plaquetas  $\text{NM}<75 \times 10^3/\text{mm}^3$ .

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron RAL confirmados de  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se notificó la tasa de RAL confirmados de  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  fue de 0.56 por cada 100 años-paciente de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0 por cada 100 años-paciente de los pacientes tratados con 100 mg, la tasa más alta fue observada en pacientes  $\geq 65$  años.

Aumento de los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en relación con placebo en la semana 4, que permaneció elevado hasta la visita final en el período de

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento. No hubo cambios significativos en la relación LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos relacionados con hiperlipidemia ocurrieron en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg, en el 0,6% de los tratados con 200 mg y el 0% de los pacientes con placebo.

#### Elevaciones en la creatinfosfocinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjeron aumentos significativos en los valores de CPK ( $>5 \times$  UNL) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio como resultado la suspensión del tratamiento.

#### Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron náuseas en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. La suspensión del tratamiento debido a náuseas ocurrió en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó náuseas en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de las náuseas fue de 15 días. La mayoría de los casos eran de gravedad leve a moderada.

#### Población pediátrica

Un total de 635 pacientes adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) fueron tratados con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica, lo que representa una exposición de 425,9 años-paciente. El perfil de seguridad observado en adolescentes en los estudios clínicos de dermatitis atópica fue similar al de la población adulta.

#### Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

#### Interacciones:

##### Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas y transportador OAT3.

#### Administración concomitante con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando se administraron 100 mg de abrocitinib de forma concomitante con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 y moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 y del CYP3A), el grado de exposición de la fracción activa de abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con la administración en monoterapia.

#### Administración concomitante con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de 200 mg de abrocitinib después de dosis múltiples con rifampicina (un potente inductor de las enzimas CYP), dio como resultado una reducción de la exposición de la fracción activa de abrocitinib en aproximadamente 56%.

#### Administración concomitante con inhibidores del OAT3

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición a la fracción activa de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

#### Administración concomitante con medicamentos que aumentan el pH gástrico

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con famotidina 40 mg, un antagonista del receptor H<sub>2</sub>, la exposición a la fracción activa de abrocitinib disminuyó en aproximadamente un 35%. El efecto de elevar el pH gástrico con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) sobre la farmacocinética de abrocitinib no ha sido estudiado, aunque puede ser similar a la observada con famotidina. Se debe considerar la dosis diaria más alta de 200 mg para pacientes tratados de forma concomitante con productos que aumentan el pH gástrico, ya que pueden reducir la eficacia de abrocitinib.

#### Posibilidad de que abrocitinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de abrocitinib en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (por ejemplo, etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración concomitante de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de abrocitinib 200 mg, aumentó el ABC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente, comparada con la administración en monoterapia. Se debe tener precaución con el uso concomitante de abrocitinib con dabigatrán.

No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de otros sustratos de la P-gp.

Se debe tener precaución con los niveles de sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho como, por ejemplo, digoxina, ya que pueden aumentar sus niveles.

In vitro, abrocitinib es un inductor del CYP2B6 y CYP1A2, y un inductor e inhibidor de las enzimas CYP2C19. No se han realizado estudios de interacción farmacocinética con sustratos del CYP2B6, CYP1A2 y CYP2C19. La exposición de los medicamentos metabolizados por el CYP2B6 (por ejemplo, bupropión y efavirenz) y el CYP1A2 (por ejemplo, alosetrón, duloxetine, ramelteón y tizanidina) puede disminuir y los metabolizados por el CYP2C19 (por ejemplo, S- mefenitoína) pueden aumentar inicialmente y luego disminuir, cuando se utilizan de forma concomitante con abrocitinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 200 mg una vez al día.

- Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día en pacientes  $\geq 65$  años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg.
- Durante el tratamiento, la dosis se puede reducir o aumentar según la tolerabilidad y la eficacia. Para el mantenimiento, se debe considerar la dosis efectiva más baja. La dosis máxima diaria es de 200 mg.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos con medicamentos tópicos para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de mejoría terapéutica después de 24 semanas.

Tabla 1. Parámetros analíticos y recomendaciones para su seguimiento

Parámetros analíticos	Recomendación de seguimiento	Acción
Hemograma completo incluyendo recuento de plaquetas, recuento absoluto de linfocitos (RAL), recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y hemoglobina (Hb).	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente.	Plaquetas: se debe suspender el tratamiento si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ .
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor. Se debe suspender el tratamiento si los valores se mantienen.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $< 8 \text{ g/dl}$ y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente y las guías clínicas para la hiperlipidemia.	Se debe vigilar a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para la hiperlipidemia.

#### Inicio del tratamiento

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas  $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  o con un valor de hemoglobina  $< 10 \text{ g/dL}$ .

#### Interrupción de la dosis

Si un paciente presenta una infección grave, sepsis o una infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar las anomalías en los parámetros analíticos tal y como se describe en la Tabla 1.

#### Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, el tratamiento se debe reanudar a la hora programada habitual.

#### Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores duales potentes del CYP2C19 y moderados del CYP2C9, o inhibidores específicos potentes del CYP2C19 (por ejemplo, fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), se debe reducir la dosis recomendada de CIBINQO® a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (por ejemplo, rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

En pacientes que reciben agentes reductores del ácido (p. ej., antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>), se debe considerar una dosis de 200 mg de abrocitinib una vez al día.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a <90 mL/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a <60 mL/min), la dosis recomendada de abrocitinib se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min), la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 100 mg.

No se ha estudiado abrocitinib en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en tratamiento renal sustitutivo.

##### Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh) o moderada (Clase B de Child Pugh). Abrocitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).

##### Pacientes de edad avanzada

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis de inicio recomendada para pacientes de 65 años o mayores es de 100 mg una vez al día.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Cibinqo ha sido estudiado en adolescentes de 12 a < 18 años de edad. Sin embargo, a causa de los hallazgos óseos en ratas jóvenes (comparable a una edad de 3 meses en humanos) , se necesitan datos adicionales a largo plazo en adolescentes en crecimiento para determinar que los beneficios superan los riesgos.

#### Método de administración

Este medicamento se debe tomar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

En pacientes que experimenten náusea, la ingesta de comprimidos con alimentos puede mejorar las náuseas.

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben partir, triturar ni masticar ya que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

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. 2022006969 emitido mediante Acta No. 02 de 2022 numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto basado en SmpC versión Sep2022 allegado mediante radicado 20221216496
- Información para prescribir basado en SmpC versión Sep2022 allegado mediante radicado 20221216496

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta con radicado 20221216496 al Auto No. 2022006969 emitido mediante Acta No. 02 de 2022 numeral 3.1.1.6,,solicita evaluación farmacológica para CIBINQO® 200 MG

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**TABLETAS RECUBIERTAS** cuyo principio activo es Abrocitinib tabletas recubiertas en la indicación “...tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave, en adultos que son candidatos a un tratamiento sistémico”, por medio del cual se le requirió información clínica adicional en el grupo etario de 12 a 18 años, mayor tiempo de seguimiento y justificación de la Declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002. El interesado no presenta información clínica adicional y argumenta que la evidencia disponible no señala riesgos en el grupo etario de 12 a 18 años, sin embargo decide limitar la indicación para adultos. Presenta información de mayor tiempo de seguimiento del estudio B7451015, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad y se mantiene el efecto terapéutico.

A pesar de la similaridad estructural y farmacodinámica de abrocitinib con otros inhibidores de Janus quinasa, la Sala encuentra que la protección de datos para baricitinib vence el 30 de septiembre de 2024, por tanto, recomienda la protección de datos según lo establecido en el literal b del Artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar con la siguiente información:

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

**Indicaciones:**

**Dermatitis Atópica:** Abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Infecciones sistémicas graves activas, incluida la tuberculosis (TB).
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

**Precauciones y advertencias:**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Los estudios sugieren que los inhibidores JAK tienen como efecto de clase un incremento de riesgo cardiovascular, eventos trombóticos, neoplasias, infecciones y muerte en comparación con los agentes antiTNFs, por lo cual, solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes mayores de 65 años o fumadores o exfumadores o con otros factores de riesgo cardiovascular o con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias. Algunos de estos riesgos se pueden incrementar incluso a partir de los 50 años.**

### **Infecciones graves**

Se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con abrocitinib. Las infecciones graves más frecuentes en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con infección sistémica grave y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de abrocitinib en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que hayan sido expuestos a la TB
- con antecedentes de una infección seria u oportunista
- que hayan residido o viajado a zonas de TB endémica o micosis endémicas, o
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que por si presentan signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que presenta una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a pruebas de diagnóstico completas inmediatamente y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano adecuado. Se debe vigilar estrechamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si el paciente no responde al tratamiento habitual.

### **Tuberculosis**

La tuberculosis fue observada en los estudios clínicos con abrocitinib. Los pacientes se deben someter a pruebas de tamizaje de TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar el tamizaje anual en pacientes en zonas muy endémicas de TB. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente previa no tratada, se debe iniciar el tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento.

### **Reactivación viral**

En estudios clínicos, se notificó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). La tasa de infecciones por

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

herpes zóster fue mayor en pacientes que fueron tratados con 200mg, pacientes de 65 años de edad y mayores, con historia médica de herpes zóster con RAL  $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$  antes del evento y en pacientes que padecían dermatitis atópica grave al inicio del estudio. Si un paciente presenta una infección por herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que remita la infección.

El tamizado de hepatitis viral se debe realizar según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento. Los pacientes con indicios de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C) fueron excluidos de los estudios clínicos. Se analizó el ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes que dieron negativo para el antígeno de superficie del VHB, positivo para anticuerpos frente al núcleo del VHB y positivo para anticuerpos frente a la superficie del VHB. Se excluyeron los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LIC) Pacientes que tenían ADN del VHB negativo o por debajo de LIC pudieron iniciar el tratamiento; a estos pacientes se les vigiló el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

#### Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben abrocitinib. Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento o inmediatamente antes de su inicio. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas contra el herpes zóster, según las directrices de vacunación vigentes.

#### Acontecimientos trombóticos, incluida la embolia pulmonar

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que han recibido abrocitinib. Abrocitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo del paciente de TVP/EP incluyen: edad avanzada, obesidad, antecedentes médicos de TVP/EP, trastorno protrombótico, uso de anticonceptivos hormonales combinados o tratamiento hormonal sustitutivo y pacientes que han sido sometidos a una cirugía mayor o inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe suspender el tratamiento y evaluar inmediatamente a los pacientes, y después administrar un tratamiento adecuado.

#### Neoplasias malignas (incluidos los cánceres de piel no melanoma)

En los estudios clínicos con abrocitinib se observaron neoplasias malignas, incluido el cáncer de piel no melanoma (CPNM). Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y la aparición de neoplasias malignas. Se están realizando evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con abrocitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea CPNM tratado con éxito o cáncer de cuello uterino in situ o cuando se considere continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda un examen cutáneo periódico para los pacientes que tienen un mayor riesgo de cáncer de piel.

### Anomalías hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  y recuento de plaquetas  $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$  confirmados en menos del 0,5% de los pacientes en los ensayos clínicos. No se debe iniciar tratamiento con abrocitinib en pacientes con recuento de plaquetas  $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , RAL  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , un RAN  $<1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  o que tengan un valor de hemoglobina  $<10$  g/dl. Se debe vigilar el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual del paciente (ver Tabla 1).

### Lípidos

Se ha notificado aumento, dependiente de la dosis en los parámetros lipídicos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Se deben evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente (ver Tabla 1). No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se debe vigilar y tratar a los pacientes con parámetros lipídicos anómalos según las guías clínicas, dados los riesgos cardiovasculares asociados con hiperlipidemia. En pacientes con una gran carga de factores de riesgo cardiovascular, se deben considerar los riesgos y beneficios de abrocitinib en comparación con otros tratamientos disponibles para la dermatitis atópica. Si se elige abrocitinib, los tratamientos para el manejo de las concentraciones de lípidos se deben llevar a cabo según las guías clínicas.

### Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad observado en pacientes de edad avanzada fue similar al de la población adulta con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de 65 años y mayores abandonaron los estudios clínicos y tenían más probabilidades de sufrir reacciones adversas graves en comparación con los pacientes más jóvenes; los pacientes de 65 años y mayores tenían más probabilidades de presentar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de infección por herpes zóster en pacientes de 65 años y mayores fue mayor que la de los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años.

### Afecciones por inmunosupresión o medicamentos inmunosupresores

Los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia o un familiar de primer grado con una inmunodeficiencia hereditaria fueron excluidos de los estudios clínicos y no se dispone de información sobre estos pacientes.

No se ha estudiado la combinación con inmunomoduladores biológicos, inmunosupresores potentes como, por ejemplo, la ciclosporina u otros inhibidores de la Janus cinasa (JAK). No se recomienda su uso concomitante con abrocitinib, ya que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

### Información sobre excipientes

#### Lactosa Monohidrato

Los pacientes con problemas raros de intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa total o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones notificadas con más frecuencia son náusea (15,1%), cefalea (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes son las infecciones (0,3%).

#### Tabla de reacciones adversas

Se trató a un total de 3582 pacientes con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica. Entre ellos, 2784 pacientes (que representan 3006 años-paciente de exposición) fueron tratados con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg ( 023 pacientes) o 200 mg (1761 pacientes). Hubo 1451 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de abrocitinib en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, presentadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 2. Reacciones Adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco Frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex <sup>a</sup> Herpes zóster <sup>b</sup>	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia <sup>c</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Acontecimientos trombóticos
			venosos, incluida la embolia pulmonar <sup>d</sup>
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatin fosfocinasa > 5 × ULN <sup>e</sup>	

- a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.  
b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.  
c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.  
d. Los acontecimientos trombóticos incluyen trombosis venosa profunda.  
e. Incluye los cambios detectados durante el seguimiento de parámetros analíticos (consulte el texto a continuación).

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Infecciones

En estudio controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg y 200 mg,

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fue: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. La mayoría de las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster (0,61 por cada 100 años-paciente en el grupo de abrocitinib 100 mg y 1.23 por cada 100 años-paciente en el grupo de abrocitinib 200 mg), la mayoría de los cuales fueron infecciones cutáneas multidermatómicas no serias. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes tratados con abrocitinib 200 mg (4,83 por 100 años-paciente) fue superior a la de los pacientes tratados con 100 mg (2,39 por 100 años-paciente). Las tasas de incidencia de herpes zóster también fueron más altas para pacientes de 65 años o más (HR 3,68), pacientes con antecedentes médicos de herpes zóster (HR 3,61), pacientes con dermatitis atópica grave al inicio (HR 1,28) y un ALC confirmado de  $< 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$  previo al evento de herpes zóster (HR 1,84).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 1,81 por cada 100 años-paciente en pacientes tratados con placebo, 3,32 por 100 años-paciente en pacientes tratados con 100 mg y 1,12 por 100 años-paciente en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones graves fue de 2,43 por 100 años-paciente en los tratados con 100 mg y de 2,46 por cada 100 años-paciente en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones graves notificadas con más frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

#### Acontecimientos tromboticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,17 por 100 años-paciente para 200 mg y de 0,08 por 100 años-paciente para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,11 por 100 años-paciente en el grupo con 200 mg y de 0 por 100 años-paciente en el grupo de 100 mg.

#### Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución en el recuento de plaquetas, relacionada con la dosis. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron al cabo de 4 semanas, después de las cuales el recuento de plaquetas regreso al valor inicial a pesar del tratamiento continuado. Se notificaron recuentos de plaquetas confirmados de  $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$  en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg,

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incluido el estudio de extensión a largo plazo, se notificó la tasa recuentos de plaquetas confirmadas de  $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$  fue de 0.17 por cada 100 años-paciente para 200 mg y 0 por cada 100 años-paciente para 100mg, la mayoría ocurrieron en la Semana 4. Los pacientes de  $\geq 65$  años de edad o más presentaron una tasa mayor de un recuento de plaquetas  $\text{NM}<75 \times 10^3/\text{mm}^3$ .

### Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron RAL confirmados de  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se notificó la tasa de RAL confirmados de  $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  fue de 0.56 por cada 100 años-paciente de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0 por cada 100 años-paciente de los pacientes tratados con 100 mg, la tasa más alta fue observada en pacientes  $\geq 65$  años.

### Aumento de los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en relación con placebo en la semana 4, que permaneció elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la relación LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos relacionados con hiperlipidemia ocurrieron en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg, en el 0,6% de los tratados con 200 mg y el 0% de los pacientes con placebo.

### Elevaciones en la creatinfosfocinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjeron aumentos significativos en los valores de CPK ( $>5 \times \text{UNL}$ ) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio como resultado la suspensión del tratamiento.

### Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron náuseas en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. La suspensión del tratamiento debido a náuseas ocurrió en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó náuseas en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de las náuseas fue de 15 días. La mayoría de los casos eran de gravedad leve a moderada.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Población pediátrica**

Un total de 635 pacientes adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) fueron tratados con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica, lo que representa una exposición de 425,9 años-paciente. El perfil de seguridad observado en adolescentes en los estudios clínicos de dermatitis atópica fue similar al de la población adulta.

### **Notificación de sospecha de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

### **Interacciones:**

#### **Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib**

Abrocitinib se metaboliza predominantemente por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas y transportador OAT3.

#### **Administración concomitante con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9**

Cuando se administraron 100 mg de abrocitinib de forma concomitante con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 y moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 y del CYP3A), el grado de exposición de la fracción activa de abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con la administración en monoterapia.

#### **Administración concomitante con inductores del CYP2C19/CYP2C9**

La administración de 200 mg de abrocitinib después de dosis múltiples con rifampicina (un potente inductor de las enzimas CYP), dio como resultado una reducción de la exposición de la fracción activa de abrocitinib en aproximadamente 56%.

#### **Administración concomitante con inhibidores del OAT3**

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición a la fracción activa de abrocitinib aumentó

aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

#### **Administración concomitante con medicamentos que aumentan el pH gástrico**

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con famotidina 40 mg, un antagonista del receptor H<sub>2</sub>, la exposición a la fracción activa de abrocitinib disminuyó en aproximadamente un 35%. El efecto de elevar el pH gástrico con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) sobre la farmacocinética de abrocitinib no ha sido estudiado, aunque puede ser similar a la observada con famotidina. Se debe considerar la dosis diaria más alta de 200 mg para pacientes tratados de forma concomitante con productos que aumentan el pH gástrico, ya que pueden reducir la eficacia de abrocitinib.

#### **Posibilidad de que abrocitinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos**

No se observaron efectos clínicamente significativos de abrocitinib en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (por ejemplo, etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración concomitante de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de abrocitinib 200 mg, aumentó el ABC<sub>inf</sub> y la C<sub>máx</sub> de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente, comparada con la administración en monoterapia. Se debe tener precaución con el uso concomitante de abrocitinib con dabigatrán.

No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de otros sustratos de la P-gp.

Se debe tener precaución con los niveles de sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho como, por ejemplo, digoxina, ya que pueden aumentar sus niveles.

In vitro, abrocitinib es un inductor del CYP2B6 y CYP1A2, y un inductor e inhibidor de las enzimas CYP2C19. No se han realizado estudios de interacción farmacocinética con sustratos del CYP2B6, CYP1A2 y CYP2C19. La exposición de los medicamentos metabolizados por el CYP2B6 (por ejemplo, bupropión y efavirenz) y el CYP1A2 (por ejemplo, alosetrón, duloxetina, ramelteón y tizanidina) puede disminuir y los metabolizados por el CYP2C19 (por ejemplo, S- mefenitoína) pueden aumentar inicialmente y luego disminuir, cuando se utilizan de forma concomitante con abrocitinib.

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Posología y forma de administración**

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.**

### **Posología**

**La dosis de inicio recomendada es de 200 mg una vez al día.**

- **Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día en pacientes  $\geq 65$  años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg.**
- **Durante el tratamiento, la dosis se puede reducir o aumentar según la tolerabilidad y la eficacia. Para el mantenimiento, se debe considerar la dosis efectiva más baja. La dosis máxima diaria es de 200 mg.**

**CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos con medicamentos tópicos para la dermatitis atópica.**

**Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de mejoría terapéutica después de 24 semanas.**

### **Tabla 1. Parámetros analíticos y recomendaciones para su seguimiento**

Parámetros analíticos	Recomendación de seguimiento	Acción
Hemograma completo incluyendo recuento de plaquetas, recuento absoluto de linfocitos (RAL), recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y hemoglobina (Hb).	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente.	Plaquetas: se debe suspender el tratamiento si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ .
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor. Se debe suspender el tratamiento si los valores se mantienen.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $< 8 \text{ g/dl}$ y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente y las guías clínicas para la hiperlipidemia.	Se debe vigilar a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para la hiperlipidemia.

### Inicio del tratamiento

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas  $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$ , recuento absoluto de linfocitos (RAL)  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  o con un valor de hemoglobina  $< 10 \text{ g/dL}$ .

### Interrupción de la dosis

Si un paciente presenta una infección grave, sepsis o una infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar las anomalías en los parámetros analíticos tal y como se describe en la Tabla 1.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, el tratamiento se debe reanudar a la hora programada habitual.

### Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores duales potentes del CYP2C19 y moderados del CYP2C9, o inhibidores específicos potentes del CYP2C19 (por ejemplo, fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), se debe reducir la dosis recomendada de CIBINQO® a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (por ejemplo, rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

En pacientes que reciben agentes reductores del ácido (p. ej., antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2), se debe considerar una dosis de 200 mg de abrocitinib una vez al día.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a <90 mL/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a <60 mL/min), la dosis recomendada de abrocitinib se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min), la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 100 mg.

No se ha estudiado abrocitinib en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en tratamiento renal sustitutivo.

#### Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh) o moderada (Clase B de Child Pugh) Abrocitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).

#### Pacientes de edad avanzada

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis de inicio recomendada para pacientes de 65 años o mayores es de 100 mg una vez al día.

#### **Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Cibinqo ha sido estudiado en adolescentes de 12 a < 18 años de edad. Sin embargo, a causa de los hallazgos óseos en ratas jóvenes (comparable a una edad de 3 meses en humanos) , se necesitan datos adicionales a largo plazo en adolescentes en crecimiento para determinar que los beneficios superan los riesgos.

#### **Método de administración**

Este medicamento se debe tomar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

En pacientes que experimenten náusea, la ingesta de comprimidos con alimentos puede mejorar las náuseas.

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben partir, triturar ni masticar ya que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 13.1.16.0N10**

**Inserto e Información para prescribir basado deben ajustarse al presente concepto.**

**Aprobado PGR versión 0.2 del producto CIBINQO. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.**

**Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

**Adicionalmente, de conformidad con lo establecido en los artículos 209 de la Constitución Política; 3 y 4 de la Ley 489 de 1998; 3 numerales 1, 2, 4, 5, 11, 12 y 13; 5 numeral 4; y 6 numerales 2 y 3 de la Ley 1437 de 2011; tomando en consideración que el (la) usuario (a) ha presentado una solicitud reiterada sobre el producto CIBINQO® 200 MG TABLETAS RECUBIERTAS cuyo principio activo es Abrocitinib; donde existe identidad de producto, modalidad y titular entendemos que**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el deseo derivado de esta conducta, clara e inequívoca, es desistir de la primera solicitud.

Sin embargo, con el objeto de garantizar el debido proceso y la eficacia de la decisión, comedidamente le solicitamos aclarar expresamente cuál es la solicitud respecto de la cual se desiste, considerando que, en virtud del principio constitucional de legalidad, no se podrán aprobar dos solicitudes idénticas respecto del mismo producto, aunado al hecho que este tipo de prácticas agravan la situación de morosidad del Instituto, congestionando la actividad administrativa del Invima.

Al respecto, debe considerar el (la) usuario (a) que el Invima, en estricto cumplimiento de los principios rectores de la función administrativa, ha priorizado la implementación de acciones orientadas a la superación de la aludida situación de atraso en algunos trámites de su competencia; por ello, no puede el (la) interesado (a), so pretexto de anticipar la respuesta institucional, promover el estudio concomitante de solicitudes análogas, pues ello implica un abierto desconocimiento de sus deberes ante las autoridades, frustrando la eficacia de las acciones de mejora que se vienen implementando para resolver con mayor eficiencia y celeridad los trámites en turno.

Esta solicitud se hace en los términos del artículo 17 de la Ley 1437 de 2011 en concordancia con el artículo 34 de la normatividad ibidem; y su respuesta será analizada a la luz de esta normatividad so pena de aplicar las consecuencias en ella previstas y ante el silencio o incumplimiento del requerimiento, se entenderá desistido la segunda radicación

#### 3.1.1.4. LAXENOL 10 MG

Expediente : 20232008  
Radicado : 20221136472  
Fecha : 7/07/2022  
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

- Cada capsula blanda contiene 10 mg de Dronabinol

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en adultos para el tratamiento de:

- Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA.
- Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad al Dronabinol o al aceite de sésamo.

#### Precauciones y advertencias:

##### Reacciones adversas neuropsiquiátricas

##### Reacciones adversas psiquiátricas

Se ha informado que el dronabinol exacerba la manía, la depresión o la esquizofrenia. Los síntomas significativos del SNC siguieron a dosis orales de 0,4 mg / kg (28 mg por paciente de 70 kg) de dronabinol en estudios antieméticos.

Antes de iniciar el tratamiento con dronabinol, evaluar a los pacientes en busca de antecedentes de estas enfermedades. Evite el uso en pacientes con antecedentes psiquiátricos o, si no se puede evitar el medicamento, controle a los pacientes para detectar síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren durante el tratamiento. Además, evite el uso concomitante con otros medicamentos que estén asociados con efectos psiquiátricos similares.

##### Reacciones cognitivas adversas

El uso de dronabinol se ha asociado con deterioro cognitivo y estado mental alterado. Reduzca la dosis de dronabinol o suspenda el uso de dronabinol si se desarrollan signos o síntomas de deterioro cognitivo. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neurológicos y psicoactivos del dronabinol.

##### Actividades peligrosas

Dronabinol puede causar y puede afectar las habilidades mentales y / o físicas requeridas para el desempeño de tareas peligrosas como conducir un vehículo de motor u operar maquinaria. El uso concomitante de otros medicamentos que causan mareos, confusión, sedación o somnolencia, como los depresores del SNC, puede aumentar este efecto (p. Ej., Barbitúricos, benzodiazepinas, etanol, litio, opioides, buspirona, escopolamina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, otros agentes anticolinérgicos, relajantes). Informar a los pacientes que no deben operar vehículos de motor u otra maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que dronabinol no los afecta de manera adversa.

##### Inestabilidad hemodinámica

Los pacientes pueden experimentar hipotensión ocasional, posible hipertensión, síncope o taquicardia mientras toman dronabinol.

Los pacientes con trastornos cardíacos pueden tener un mayor riesgo. Evite el uso concomitante de otros medicamentos que también estén asociados con efectos cardíacos similares (por ejemplo, anfetaminas, otros agentes simpaticomiméticos, atropina, amoxapina, escopolamina, antihistamínicos, otros agentes anticolinérgicos, amitriptilina, desipramina, otros antidepresivos tricíclicos). Monitoree a los pacientes para detectar

cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca y síncope después de iniciar o aumentar la dosis de dronabinol.

#### Convulsiones

Se han notificado convulsiones y actividad similar a convulsiones en pacientes que reciben dronabinol.

Sopese este riesgo potencial con los beneficios antes de prescribir dronabinol a pacientes con antecedentes de convulsiones, incluidos los que reciben medicación antiepiléptica o con otros factores que pueden reducir el umbral convulsivo. Monitoree a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para ver si el control de las convulsiones empeora durante el tratamiento con dronabinol.

Si ocurre una convulsión, aconseje a los pacientes que suspendan el dronabinol y comuníquese con un médico de inmediato.

#### Abuso de sustancias múltiples

Los pacientes con antecedentes de abuso o dependencia de sustancias, incluida la marihuana o el alcohol, también pueden tener más probabilidades de abusar del dronabinol. Evalúe el riesgo de abuso o uso indebido de cada paciente antes de recetar dronabinol y controle a los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias durante el tratamiento con dronabinol para detectar el desarrollo de estos comportamientos o afecciones.

#### Náuseas, vómitos o dolor abdominal paradójicos

Pueden ocurrir náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con delta-9tetrahidrocannabinol sintético (delta-9-THC), el ingrediente activo de dronabinol. En algunos casos, estas reacciones adversas fueron graves (p. Ej., Deshidratación, anomalías electrolíticas) y requirieron una reducción de la dosis o la suspensión del fármaco. Los síntomas son similares al síndrome de hiperémesis cannabinoide (CHS), que se describe como eventos cíclicos de dolor abdominal, náuseas y vómitos en usuarios crónicos a largo plazo de productos delta-9-THC.

Debido a que es posible que los pacientes no reconozcan estos síntomas como anormales, es importante preguntar específicamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre el desarrollo de un empeoramiento de las náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con dronabinol. Considere reducir la dosis o suspender dronabinol si un paciente desarrolla náuseas, vómitos o dolor abdominal que empeoran durante el tratamiento.

#### Embarazo

##### Resumen de riesgo

El dronabinol, un cannabinoide sintético, puede causar daño fetal. Evite el uso de dronabinol en mujeres embarazadas. Aunque hay pocos datos publicados sobre el uso de cannabinoides sintéticos durante el embarazo, el uso de cannabis (p. Ej., Marihuana) durante el embarazo se ha asociado con resultados fetales / neonatales adversos. Se han encontrado cannabinoides en la sangre del cordón umbilical de mujeres embarazadas que fuman cannabis. En estudios de reproducción animal, no se informó teratogenicidad en ratones a los que se les administró dronabinol hasta 30 veces la MRHD (dosis humana máxima recomendada) y hasta 5 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se informaron hallazgos similares en ratas preñadas a las que se les administró dronabinol hasta 5 a 20 veces la MRHD y 3 veces la MRHD para pacientes con

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

SIDA y cáncer, respectivamente. Se observó una disminución del aumento de peso materno y del número de crías viables y un aumento de la mortalidad fetal y reabsorciones tempranas en ambas especies a dosis que indujeron toxicidad materna. En estudios publicados, se ha informado que las crías de ratas preñadas a las que se les administró delta-9-THC durante y después de la organogénesis exhiben neurotoxicidad con efectos adversos sobre el desarrollo cerebral, incluida la conectividad neuronal anormal y deficiencias en la función cognitiva y motora.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de malformaciones congénitas, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20% respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### Reacciones adversas fetales / neonatales

Los estudios publicados sugieren que, durante el embarazo, el uso de cannabis, que incluye THC, ya sea con fines recreativos o medicinales, puede aumentar el riesgo de resultados adversos fetales / neonatales, incluida la restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer, parto prematuro, pequeño para gestacional edad, ingreso a la Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y muerte fetal. Por tanto, debe evitarse el consumo de cannabis durante el embarazo.

Se ha medido el Delta-9-THC en la sangre del cordón umbilical de algunos bebés cuyas madres informaron sobre el uso prenatal de cannabis, lo que sugiere que el dronabinol puede atravesar la placenta hasta el feto durante el embarazo. Se desconocen los efectos del delta-9-THC en el feto.

#### Lactancia

##### Resumen de riesgo

Para las madres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Debido al potencial de transmisión del VIH (en bebés VIH negativos) y reacciones adversas graves en un bebé amamantado, instruya a las madres a no amamantar si están recibiendo dronabinol.

Para las madres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, existen datos limitados sobre la presencia de dronabinol en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Los efectos informados del cannabis inhalado transferido al lactante que amamanta han sido inconsistentes e insuficientes para establecer una causalidad. Debido a los posibles efectos adversos de dronabinol en el lactante, aconseje a las mujeres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer que no amamenten durante el tratamiento con dronabinol y durante los 9 días posteriores a la última dosis.

#### Uso geriátrico

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los estudios clínicos de dronabinol en pacientes con SIDA y cáncer no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neuropsiquiátricos e hipotensores posturales del dronabinol.

Los pacientes de edad avanzada con demencia tienen un mayor riesgo de caídas como resultado de su enfermedad subyacente, que puede verse agravada por los efectos sobre el SNC de la somnolencia y los mareos asociados con el dronabinol. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar precauciones contra caídas antes de iniciar la terapia con dronabinol. En los estudios de antieméticos, no se observaron diferencias en la eficacia en pacientes mayores de 55 años en comparación con pacientes más jóvenes.

En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de caídas, disminución de la función hepática, renal o cardíaca, aumento de la sensibilidad a los efectos psicoactivos y enfermedades concomitantes. u otra terapia con medicamentos.

#### Efecto del polimorfismo CYP2C9

Los datos publicados sugieren que el aclaramiento sistémico de dronabinol puede reducirse y las concentraciones pueden aumentar en presencia del polimorfismo genético CYP2C9. Se recomienda la monitorización de reacciones adversas potencialmente aumentadas en pacientes que se sabe que son portadores de variantes genéticas asociadas con una función disminuida de CYP2C9.

#### Reacciones adversas:

##### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación: Reacciones adversas neuropsiquiátricas

- Inestabilidad hemodinámica
- Convulsiones
- Náuseas, vómitos y dolor abdominal paradójicos.

Los estudios de pérdida de peso relacionada con el SIDA incluyeron 157 pacientes que recibieron dronabinol en una dosis de 2,5 mg dos veces al día y 67 que recibieron placebo. Los estudios de náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia contra el cáncer incluyeron a 317 pacientes que recibieron dronabinol y 68 que recibieron placebo. En las tablas siguientes se muestra un resumen de las reacciones adversas en 474 pacientes expuestos a dronabinol en estudios.

Los estudios de diferentes duraciones se combinaron considerando la primera ocurrencia de eventos durante los primeros 28 días.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes que recibieron dronabinol, tanto en los ensayos clínicos antieméticos (24%) como en los estimulantes del apetito de dosis más bajas (8%), han informado de un "subidón" relacionado con la dosis de cannabinoides (risa fácil, euforia y mayor conciencia). Las experiencias adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes con SIDA durante los ensayos clínicos controlados con placebo involucraron al SNC y fueron notificadas por el 33% de los pacientes que recibieron dronabinol. Aproximadamente el 25% de los pacientes notificaron una reacción adversa del SNC durante las primeras 2 semanas y aproximadamente el 4% notificó dicha reacción cada semana durante las siguientes 6 semanas a partir de entonces.

#### Reacciones adversas comunes:

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia superior al 1%: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia.

Sistema cardiovascular: Palpitaciones, taquicardia, vasodilatación/rubor facial.

Sistema gastrointestinal: Dolor abdominal\*, náuseas\*, vómitos\*.

Sistema nervioso central: Mareos\*, euforia\*, reacción paranoide\*, somnolencia\*, pensamiento anormal\*, amnesia, ansiedad / nerviosismo, ataxia, confusión, despersonalización, alucinaciones.

\* Incidencia real del 3% al 10%

#### Reacciones adversas menos comunes:

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia menor o igual al 1%: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Escalofríos, dolor de cabeza, malestar

Sistema cardiovascular: Hipotensión, inyección conjuntival.

Sistema gastrointestinal: Diarrea, incontinencia fecal, anorexia, elevación de enzimas hepáticas.

Sistema musculoesquelético: Mialgias

Sistema nervioso central: Depresión, pesadillas, dificultades del habla, tinnitus.

Sistema respiratorio: Tos, rinitis, sinusitis

Piel: Enrojecimiento, sudoración

Sensorial: Dificultades en la visión.

#### Experiencia de postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de las cápsulas de dronabinol. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Fatiga. Reacciones de hipersensibilidad: hinchazón de los labios, urticaria, erupción disseminada, lesiones orales, ardor de la piel, enrojecimiento, opresión de garganta.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: caída. Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, desorientación, trastornos del movimiento, pérdida del conocimiento.

Trastornos psiquiátricos: delirio, insomnio, ataque de pánico.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos vasculares: síncope.

Interacciones:

Efectos aditivos sobre el SNC

Pueden producirse efectos aditivos sobre el SNC (p. Ej., Mareos, confusión, sedación, somnolencia) cuando dronabinol se toma concomitantemente con medicamentos que tienen efectos similares sobre el sistema nervioso central, como los depresores del SNC.

Efectos cardíacos aditivos

Pueden ocurrir efectos cardíacos aditivos (por ejemplo, hipotensión, hipertensión, síncope, taquicardia) cuando se toma dronabinol concomitantemente con medicamentos que tienen efectos similares en el sistema cardiovascular.

Efecto de otros fármacos sobre el dronabinol

El dronabinol es metabolizado principalmente por las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 según estudios in vitro publicados. Los inhibidores de estas enzimas pueden aumentar, mientras que los inductores pueden disminuir, la exposición sistémica de dronabinol y / o su metabolito activo resultando en un aumento de reacciones adversas relacionadas con dronabinol o pérdida de eficacia de dronabinol.

Controle las reacciones adversas potencialmente aumentadas relacionadas con el dronabinol cuando se coadministra dronabinol con inhibidores de CYP2C9 (p. Ej., Amiodarona, fluconazol) e inhibidores de las enzimas CYP3A4 (p. Ej., Ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, eritromicina, jugo de toronja).

Fármacos con alto contenido de proteínas

El dronabinol se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, podría desplazar y aumentar la fracción libre de otros fármacos unidos a proteínas administrados concomitantemente.

Aunque este desplazamiento no se ha confirmado in vivo, vigile a los pacientes para detectar un aumento de las reacciones adversas a los fármacos de índice terapéutico estrecho que se unen en gran medida a proteínas (p. Ej., Warfarina, ciclosporina, anfotericina B) al iniciar el tratamiento o aumentar la dosis de dronabinol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes adultos con sida

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada para adultos de dronabinol es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día, una hora antes del almuerzo y la cena.

En pacientes de edad avanzada o pacientes que no pueden tolerar 2,5 mg dos veces al día, considere iniciar dronabinol a 2,5 mg una vez al día una hora antes de la cena o antes de acostarse para reducir el riesgo de síntomas del sistema nervioso central (SNC).

La dosificación más tarde en el día puede reducir la frecuencia de reacciones adversas del SNC. Las reacciones adversas del SNC están relacionadas con la dosis; por lo tanto, controle a los pacientes y reduzca la dosis según sea necesario. Si ocurren reacciones

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversas del SNC como sensación de euforia, mareos, confusión y somnolencia, generalmente se resuelven en 1 a 3 días y generalmente no requieren reducción de la dosis. Si las reacciones adversas del SNC son graves o persistentes, reduzca la dosis a 2,5 mg por la noche o antes de acostarse.

#### Titulación de la dosis

Si se tolera y se desea un efecto terapéutico adicional, la dosis puede aumentarse gradualmente a 2,5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena. Aumentar la dosis de dronabinol gradualmente para reducir la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la dosis.

La mayoría de los pacientes responden a 2,5 mg dos veces al día, pero la dosis puede aumentarse a 5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena, según se tolere para lograr un efecto terapéutico.

Dosis máxima: 10 mg dos veces al día.

Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes adultos que fracasaron con los antieméticos convencionales.

#### Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de dronabinol es de 5 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía oral de 1 a 3 horas antes de la administración de la quimioterapia y luego cada 2 a 4 horas después de la quimioterapia, para un total de 4 a 6 dosis por día.

En pacientes de edad avanzada, considere iniciar dronabinol a 2,5 mg/m<sup>2</sup> una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de síntomas del SNC.

Administre la primera dosis en ayunas al menos 30 minutos antes de comer. Las dosis posteriores se pueden tomar independientemente de las comidas.

El momento de la dosificación en relación con las comidas debe mantenerse constante para cada ciclo de quimioterapia, una vez que se haya determinado la dosis a partir del proceso de titulación.

#### Titulación de la dosis

La dosis se puede ajustar a la respuesta clínica durante un ciclo de quimioterapia o ciclos posteriores, según la respuesta inicial, según se tolere para lograr un efecto clínico, en incrementos de 2,5 mg/m<sup>2</sup>.

La dosis máxima es de 15 mg/m<sup>2</sup> por dosis de 4 a 6 dosis por día.

Las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y los síntomas psiquiátricos aumentan significativamente con la dosis máxima.

Monitoree a los pacientes en busca de reacciones adversas y considere disminuir la dosis a 2,5 mg una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de reacciones adversas del SNC.

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.1.5. LAXENOL 5 MG

Expediente : 20233134  
Radicado : 20221147328  
Fecha : 19/07/2022  
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

- Cada capsula blanda contiene 5 mg de Dronabinol

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en adultos para el tratamiento de:

- Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA.
- Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad al Dronabinol o al aceite de sésamo.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas neuropsiquiátricas

Reacciones adversas psiquiátricas

Se ha informado que el dronabinol exacerba la manía, la depresión o la esquizofrenia. Los síntomas significativos del SNC siguieron a dosis orales de 0,4 mg / kg (28 mg por paciente de 70 kg) de dronabinol en estudios antieméticos.

Antes de iniciar el tratamiento con dronabinol, evaluar a los pacientes en busca de antecedentes de estas enfermedades. Evite el uso en pacientes con antecedentes psiquiátricos o, si no se puede evitar el medicamento, controle a los pacientes para detectar síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren durante el tratamiento. Además, evite el uso

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

concomitante con otros medicamentos que estén asociados con efectos psiquiátricos similares.

#### Reacciones cognitivas adversas

El uso de dronabinol se ha asociado con deterioro cognitivo y estado mental alterado. Reduzca la dosis de dronabinol o suspenda el uso de dronabinol si se desarrollan signos o síntomas de deterioro cognitivo. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neurológicos y psicoactivos del dronabinol.

#### Actividades peligrosas

Dronabinol puede causar y puede afectar las habilidades mentales y / o físicas requeridas para el desempeño de tareas peligrosas como conducir un vehículo de motor u operar maquinaria. El uso concomitante de otros medicamentos que causan mareos, confusión, sedación o somnolencia, como los depresores del SNC, puede aumentar este efecto (p. Ej., Barbitúricos, benzodiazepinas, etanol, litio, opioides, buspirona, escopolamina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, otros agentes anticolinérgicos, relajantes). Informar a los pacientes que no deben operar vehículos de motor u otra maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que dronabinol no los afecta de manera adversa.

#### Inestabilidad hemodinámica

Los pacientes pueden experimentar hipotensión ocasional, posible hipertensión, síncope o taquicardia mientras toman dronabinol.

Los pacientes con trastornos cardíacos pueden tener un mayor riesgo. Evite el uso concomitante de otros medicamentos que también estén asociados con efectos cardíacos similares (por ejemplo, anfetaminas, otros agentes simpaticomiméticos, atropina, amoxapina, escopolamina, antihistamínicos, otros agentes anticolinérgicos, amitriptilina, desipramina, otros antidepresivos tricíclicos). Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca y síncope después de iniciar o aumentar la dosis de dronabinol.

#### Convulsiones

Se han notificado convulsiones y actividad similar a convulsiones en pacientes que reciben dronabinol.

Sopese este riesgo potencial con los beneficios antes de prescribir dronabinol a pacientes con antecedentes de convulsiones, incluidos los que reciben medicación antiepiléptica o con otros factores que pueden reducir el umbral convulsivo. Monitoree a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para ver si el control de las convulsiones empeora durante el tratamiento con dronabinol.

Si ocurre una convulsión, aconseje a los pacientes que suspendan el dronabinol y comuníquese con un médico de inmediato.

#### Abuso de sustancias múltiples

Los pacientes con antecedentes de abuso o dependencia de sustancias, incluida la marihuana o el alcohol, también pueden tener más probabilidades de abusar del dronabinol. Evalúe el riesgo de abuso o uso indebido de cada paciente antes de recetar dronabinol y controle a los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias durante el tratamiento con dronabinol para detectar el desarrollo de estos comportamientos o afecciones.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Náuseas, vómitos o dolor abdominal paradójicos

Pueden ocurrir náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con delta-9-tetrahidrocannabinol sintético (delta-9-THC), el ingrediente activo de dronabinol. En algunos casos, estas reacciones adversas fueron graves (p. Ej., Deshidratación, anomalías electrolíticas) y requirieron una reducción de la dosis o la suspensión del fármaco. Los síntomas son similares al síndrome de hiperémesis cannabinoide (CHS), que se describe como eventos cíclicos de dolor abdominal, náuseas y vómitos en usuarios crónicos a largo plazo de productos delta-9-THC.

Debido a que es posible que los pacientes no reconozcan estos síntomas como anormales, es importante preguntar específicamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre el desarrollo de un empeoramiento de las náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con dronabinol. Considere reducir la dosis o suspender dronabinol si un paciente desarrolla náuseas, vómitos o dolor abdominal que empeoran durante el tratamiento.

### Embarazo

#### Resumen de riesgo

El dronabinol, un cannabinoide sintético, puede causar daño fetal. Evite el uso de dronabinol en mujeres embarazadas. Aunque hay pocos datos publicados sobre el uso de cannabinoides sintéticos durante el embarazo, el uso de cannabis (p. Ej., Marihuana) durante el embarazo se ha asociado con resultados fetales / neonatales adversos. Se han encontrado cannabinoides en la sangre del cordón umbilical de mujeres embarazadas que fuman cannabis. En estudios de reproducción animal, no se informó teratogenicidad en ratones a los que se les administró dronabinol hasta 30 veces la MRHD (dosis humana máxima recomendada) y hasta 5 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se informaron hallazgos similares en ratas preñadas a las que se les administró dronabinol hasta 5 a 20 veces la MRHD y 3 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se observó una disminución del aumento de peso materno y del número de crías viables y un aumento de la mortalidad fetal y reabsorciones tempranas en ambas especies a dosis que indujeron toxicidad materna. En estudios publicados, se ha informado que las crías de ratas preñadas a las que se les administró delta-9-THC durante y después de la organogénesis exhiben neurotoxicidad con efectos adversos sobre el desarrollo cerebral, incluida la conectividad neuronal anormal y deficiencias en la función cognitiva y motora.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de malformaciones congénitas, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20% respectivamente.

### Consideraciones clínicas

#### Reacciones adversas fetales / neonatales

Los estudios publicados sugieren que, durante el embarazo, el uso de cannabis, que incluye THC, ya sea con fines recreativos o medicinales, puede aumentar el riesgo de resultados adversos fetales / neonatales, incluida la restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer, parto prematuro, pequeño para gestacional edad, ingreso a la Unidad de cuidados

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

intensivos neonatales (UCIN) y muerte fetal. Por tanto, debe evitarse el consumo de cannabis durante el embarazo.

Se ha medido el Delta-9-THC en la sangre del cordón umbilical de algunos bebés cuyas madres informaron sobre el uso prenatal de cannabis, lo que sugiere que el dronabinol puede atravesar la placenta hasta el feto durante el embarazo. Se desconocen los efectos del delta-9-THC en el feto.

## Lactancia

### Resumen de riesgo

Para las madres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Debido al potencial de transmisión del VIH (en bebés VIH negativos) y reacciones adversas graves en un bebé amamantado, instruya a las madres a no amamantar si están recibiendo dronabinol.

Para las madres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, existen datos limitados sobre la presencia de dronabinol en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Los efectos informados del cannabis inhalado transferido al lactante que amamanta han sido inconsistentes e insuficientes para establecer una causalidad. Debido a los posibles efectos adversos de dronabinol en el lactante, aconseje a las mujeres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer que no amamenten durante el tratamiento con dronabinol y durante los 9 días posteriores a la última dosis.

## Uso geriátrico

Los estudios clínicos de dronabinol en pacientes con SIDA y cáncer no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neuropsiquiátricos e hipotensores posturales del dronabinol.

Los pacientes de edad avanzada con demencia tienen un mayor riesgo de caídas como resultado de su enfermedad subyacente, que puede verse agravada por los efectos sobre el SNC de la somnolencia y los mareos asociados con el dronabinol. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar precauciones contra caídas antes de iniciar la terapia con dronabinol. En los estudios de antieméticos, no se observaron diferencias en la eficacia en pacientes mayores de 55 años en comparación con pacientes más jóvenes.

En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de caídas, disminución de la función hepática, renal o cardíaca, aumento de la sensibilidad a los efectos psicoactivos y enfermedades concomitantes. u otra terapia con medicamentos.

## Efecto del polimorfismo CYP2C9

Los datos publicados sugieren que el aclaramiento sistémico de dronabinol puede reducirse y las concentraciones pueden aumentar en presencia del polimorfismo genético CYP2C9. Se recomienda la monitorización de reacciones adversas potencialmente aumentadas en pacientes que se sabe que son portadores de variantes genéticas asociadas con una función

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

disminuida de CYP2C9.

#### Reacciones adversas:

##### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación: Reacciones adversas neuropsiquiátricas

- Inestabilidad hemodinámica
- Convulsiones
- Náuseas, vómitos y dolor abdominal paradójicos.

Los estudios de pérdida de peso relacionada con el SIDA incluyeron 157 pacientes que recibieron dronabinol en una dosis de 2,5 mg dos veces al día y 67 que recibieron placebo. Los estudios de náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia contra el cáncer incluyeron a 317 pacientes que recibieron dronabinol y 68 que recibieron placebo. En las tablas siguientes se muestra un resumen de las reacciones adversas en 474 pacientes expuestos a dronabinol en estudios.

Los estudios de diferentes duraciones se combinaron considerando la primera ocurrencia de eventos durante los primeros 28 días.

Los pacientes que recibieron dronabinol, tanto en los ensayos clínicos antieméticos (24%) como en los estimulantes del apetito de dosis más bajas (8%), han informado de un "subidón" relacionado con la dosis de cannabinoides (risa fácil, euforia y mayor conciencia). Las experiencias adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes con SIDA durante los ensayos clínicos controlados con placebo involucraron al SNC y fueron notificadas por el 33% de los pacientes que recibieron dronabinol. Aproximadamente el 25% de los pacientes notificaron una reacción adversa del SNC durante las primeras 2 semanas y aproximadamente el 4% notificó dicha reacción cada semana durante las siguientes 6 semanas a partir de entonces.

##### Reacciones adversas comunes:

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia superior al 1%: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia.

Sistema cardiovascular: Palpitaciones, taquicardia, vasodilatación/rubor facial.

Sistema gastrointestinal: Dolor abdominal\*, náuseas\*, vómitos\*.

Sistema nervioso central: Mareos\*, euforia\*, reacción paranoide\*, somnolencia\*, pensamiento anormal\*, amnesia, ansiedad / nerviosismo, ataxia, confusión, despersonalización, alucinaciones.

\* Incidencia real del 3% al 10%

##### Reacciones adversas menos comunes:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia menor o igual al 1%: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Escalofríos, dolor de cabeza, malestar

Sistema cardiovascular: Hipotensión, inyección conjuntival.

Sistema gastrointestinal: Diarrea, incontinencia fecal, anorexia, elevación de enzimas hepáticas.

Sistema musculoesquelético: Mialgias

Sistema nervioso central: Depresión, pesadillas, dificultades del habla, tinnitus.

Sistema respiratorio: Tos, rinitis, sinusitis

Piel: Enrojecimiento, sudoración

Sensorial: Dificultades en la visión.

Experiencia de postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de las cápsulas de dronabinol. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Fatiga. Reacciones de hipersensibilidad: hinchazón de los labios, urticaria, erupción diseminada, lesiones orales, ardor de la piel, enrojecimiento, opresión de garganta.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: caída. Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, desorientación, trastornos del movimiento, pérdida del conocimiento.

Trastornos psiquiátricos: delirio, insomnio, ataque de pánico.

Trastornos vasculares: síncope.

Interacciones:

Efectos aditivos sobre el SNC

Pueden producirse efectos aditivos sobre el SNC (p. Ej., Mareos, confusión, sedación, somnolencia) cuando dronabinol se toma concomitantemente con medicamentos que tienen efectos similares sobre el sistema nervioso central, como los depresores del SNC.

Efectos cardíacos aditivos

Pueden ocurrir efectos cardíacos aditivos (por ejemplo, hipotensión, hipertensión, síncope, taquicardia) cuando se toma dronabinol concomitantemente con medicamentos que tienen efectos similares en el sistema cardiovascular.

Efecto de otros fármacos sobre el dronabinol

El dronabinol es metabolizado principalmente por las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 según estudios in vitro publicados. Los inhibidores de estas enzimas pueden aumentar, mientras que los inductores pueden disminuir, la exposición sistémica de dronabinol y / o su metabolito activo resultando en un aumento de reacciones adversas relacionadas con dronabinol o pérdida de eficacia de dronabinol.

Controle las reacciones adversas potencialmente aumentadas relacionadas con el dronabinol cuando se coadministra dronabinol con inhibidores de CYP2C9 (p. Ej.,

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Amiodarona, fluconazol) e inhibidores de las enzimas CYP3A4 (p. Ej., Ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, eritromicina, jugo de toronja).

#### Fármacos con alto contenido de proteínas

El dronabinol se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, podría desplazar y aumentar la fracción libre de otros fármacos unidos a proteínas administrados concomitantemente.

Aunque este desplazamiento no se ha confirmado in vivo, vigile a los pacientes para detectar un aumento de las reacciones adversas a los fármacos de índice terapéutico estrecho que se unen en gran medida a proteínas (p. Ej., Warfarina, ciclosporina, anfotericina B) al iniciar el tratamiento o aumentar la dosis de dronabinol.

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo etario:

Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes adultos con sida

#### Dosis inicial

La dosis inicial recomendada para adultos de dronabinol es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día, una hora antes del almuerzo y la cena.

En pacientes de edad avanzada o pacientes que no pueden tolerar 2,5 mg dos veces al día, considere iniciar dronabinol a 2,5 mg una vez al día una hora antes de la cena o antes de acostarse para reducir el riesgo de síntomas del sistema nervioso central (SNC).

La dosificación más tarde en el día puede reducir la frecuencia de reacciones adversas del SNC. Las reacciones adversas del SNC están relacionadas con la dosis; por lo tanto, controle a los pacientes y reduzca la dosis según sea necesario. Si ocurren reacciones adversas del SNC como sensación de euforia, mareos, confusión y somnolencia, generalmente se resuelven en 1 a 3 días y generalmente no requieren reducción de la dosis. Si las reacciones adversas del SNC son graves o persistentes, reduzca la dosis a 2,5 mg por la noche o antes de acostarse.

#### Titulación de la dosis

Si se tolera y se desea un efecto terapéutico adicional, la dosis puede aumentarse gradualmente a 2,5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena. Aumentar la dosis de dronabinol gradualmente para reducir la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la dosis.

La mayoría de los pacientes responden a 2,5 mg dos veces al día, pero la dosis puede aumentarse a 5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena, según se tolere para lograr un efecto terapéutico.

Dosis máxima: 10 mg dos veces al día.

Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes adultos que fracasaron con los antieméticos convencionales.

#### Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de dronabinol es de 5 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía oral de 1 a 3 horas antes de la administración de la quimioterapia y luego cada 2 a 4 horas después de la quimioterapia, para un total de 4 a 6 dosis por día.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes de edad avanzada, considere iniciar dronabinol a 2,5 mg/m<sup>2</sup> una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de síntomas del SNC. Administre la primera dosis en ayunas al menos 30 minutos antes de comer. Las dosis posteriores se pueden tomar independientemente de las comidas. El momento de la dosificación en relación con las comidas debe mantenerse constante para cada ciclo de quimioterapia, una vez que se haya determinado la dosis a partir del proceso de titulación.

#### Titulación de la dosis

La dosis se puede ajustar a la respuesta clínica durante un ciclo de quimioterapia o ciclos posteriores, según la respuesta inicial, según se tolere para lograr un efecto clínico, en incrementos de 2,5 mg/m<sup>2</sup>.

La dosis máxima es de 15 mg/m<sup>2</sup> por dosis de 4 a 6 dosis por día.

Las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y los síntomas psiquiátricos aumentan significativamente con la dosis máxima.

Monitoree a los pacientes en busca de reacciones adversas y considere disminuir la dosis a 2,5 mg una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de reacciones adversas del SNC.

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

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.1.2 Medicamentos biológicos

#### 3.1.2.1. QDENGAR<sup>®</sup> Vacuna tetravalente contra el dengue

Expediente : 20201965  
Radicado : 20211085779 / 20211193466 / 20231126377  
Fecha : 12/05/2023  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Serotipo 1 del virus del dengue (vivo, atenuado) \*:  $\geq 3,3 \log 10$  UFP/dosis

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Serotipo 2 del virus del dengue (vivo, atenuado) #:  $\geq 2,7 \log 10$  UFP/dosis  
Serotipo 3 del virus del dengue (vivo, atenuado) \*:  $\geq 4,0 \log 10$  UFP/dosis  
Serotipo 4 del virus del dengue (vivo, atenuado) \*:  $\geq 4,5 \log 10$  UFP/dosis

\*Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante. Genes de las proteínas de superficie específicas del serotipo genomodificados para obtener la estructura fundamental del dengue tipo 2 #Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante.

\*\*UFP: unidades formadoras de placa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Qdenga® está indicada para la prevención de la enfermedad del dengue causada por cualquier serotipo del virus del dengue en individuos de entre 4 y 60 años de edad.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes
- Hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga.
- Personas con inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluidas las terapias inmunosupresoras como la quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos (p. ej., 20mg/día o 2mg/kg/día de prednisona durante 2 semanas o más) en las 4 semanas anteriores a la vacunación, al igual que con otras vacunas vivas atenuadas.
- Personas con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sintomática o con infección por VIH asintomática cuando se acompaña de evidencia de función inmunológica deteriorada.
- Mujeres embarazadas
- Mujeres en período de lactancia

Precauciones y advertencias:

Anafilaxia

Igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento y la supervisión médica adecuada debería estar siempre disponible en caso de una reacción anafiláctica poco común después de la administración de la vacuna.

Revisión de la historia clínica

La vacunación debe estar precedida de una revisión de los antecedentes médicos (especialmente en relación con la vacunación previa y posibles reacciones de hipersensibilidad que se produzcan después de la vacunación).

Enfermedad concurrente

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La vacunación con Qdenga se pospondrá en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe provocar un aplazamiento de la vacunación.

#### Limitaciones de la eficacia de la vacuna

No se puede obtener una respuesta inmunitaria protectora con Qdenga en todos los vacunados contra todos los serotipos del virus del dengue y puede disminuir con el tiempo. Actualmente se desconoce si una falta de protección podría provocar un mayor grado de gravedad del dengue. Se recomienda continuar las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos después de la vacunación. Las personas deben buscar atención médica si desarrollan síntomas de dengue o señales de advertencia de dengue.

#### Reacciones relacionadas con la ansiedad

Las reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas las reacciones vasovagales (síncope), la hiperventilación o las reacciones relacionadas con el estrés pueden ocurrir en asociación con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones por desmayo.

#### Mujeres en edad fértil

Igual que con otras vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación.

#### Otros

Qdenga no debe administrarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular.

#### Reacciones adversas:

##### Estudios clínicos

En estudios clínicos, las reacciones notificadas con más frecuencia en sujetos de entre 4 y 60 años de edad fueron dolor en el sitio de la inyección (50 %), dolor de cabeza (35 %), mialgia (31 %), eritema en el lugar de la inyección (27%) malestar general (24 %), astenia (20 %) y fiebre (11%). Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron dentro de los 2 días posteriores a la inyección, fueron de severidad leve a moderada, tuvieron una duración corta (1 a 3 días) y fueron menos frecuentes después de la segunda inyección de Qdenga que después de la primera inyección.

##### Viremia vacunal

En el estudio clínico DEN-205, se observó viremia transitoria de la vacuna después de la vacunación con TDV en el 49 % de los participantes del estudio que no habían estado infectados con dengue antes y en el 16 % de los participantes del estudio que habían

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estado infectados con dengue antes. La viremia de la vacuna generalmente comenzó en la segunda semana después de la primera inyección y tuvo una duración media de 4 días. La viremia vacunal se asoció con síntomas transitorios de leves a moderados, como dolor de cabeza, artralgia, mialgia y erupción cutánea en algunos sujetos. La viremia de la vacuna se detectó raramente después de la segunda dosis.

#### Tabla tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a Qdenga obtenidas de estudios clínicos se muestran en tablas a continuación.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un análisis combinado que incluye a 14.627 participantes en el estudio de 4 a 60 años (13.839 niños y 788 adultos) que han sido vacunados con TDV. Esto incluyó un subconjunto de reactogenicidad de 3.830 participantes (3.042 niños y 788 adultos).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a 1/100)

Infrecuentes ( $\geq$ de 1/10 000 a  $< 1/1000$ )

Muy infrecuentes ( $< 1/10 000$ )

Tabla 1: Reacciones adversas a partir de estudios clínicos (de 4 a 60 años de edad)

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior <sup>a</sup>
	Frecuentes	Nasofaringitis Faringoamigdalitis <sup>b</sup>
	Poco frecuentes	Bronquitis Rinitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito <sup>c</sup>
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad <sup>c</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza Somnolencia <sup>c</sup>
	Poco frecuentes	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Diarrea Nauseas Dolor abdominal Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea <sup>d</sup> Prurito <sup>e</sup> Urticaria
	Muy raros	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección Malestar Astenia Fiebre
	Frecuentes	Hinchazón en el lugar de la inyección Moretones en el lugar de la inyección <sup>e</sup> Prurito en el lugar de la inyección <sup>e</sup> Enfermedad similar a la influenza
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección <sup>e</sup> Fatiga Decoloración en el sitio de inyección <sup>e</sup>

Las reacciones adversas incluidas como término preferente se basan en MedDRA, versión 24.0

<sup>a</sup> Incluye infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior

<sup>b</sup> Incluye faringoamigdalitis y amigdalitis

<sup>c</sup> Recolectado en niños menores de 6 años de edad en estudios clínicos

<sup>d</sup> Incluye erupción, erupción vírica, erupción maculopapular, erupción pruriginosa

<sup>e</sup> Notificado en adultos en ensayos clínicos

## Población pediátrica

### Datos pediátricos en sujetos de 4 a 17 años de edad

Los datos de seguridad agrupados de los ensayos clínicos están disponibles para 13839 niños (9210 de 4 a 11 años y 4629 de 12 a 17 años). Esto incluye datos de reactogenicidad recopilados en 3042 niños (1865 de 4 a 11 años y 1177 de 12 a 17 años).

La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños fueron coherentes con las de los adultos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en niños que en adultos fueron fiebre (11 % frente a 3 %), infección del tracto respiratorio superior (11 % frente a 3 %), nasofaringitis (6 % frente a 0,6 %), faringoamigdalitis (2 % frente a 0,3 %), y enfermedad similar a la influenza (1% versus 0.1%). Las reacciones adversas notificadas con menos frecuencia en niños que en adultos fueron eritema en el lugar de la inyección (2 % frente a 27 %), náuseas (0,03 % frente a 0,8 %) y artralgia (0,03 % frente a 1 %).

Las siguientes reacciones se recogieron en 357 niños menores de 6 años de edad vacunados con Qdenga: disminución del apetito (17%), somnolencia (13%) e irritabilidad (12%).

Datos pediátricos en sujetos menores de 4 años de edad, es decir, fuera de la edad de la indicación

Se evaluó la reactogenicidad en sujetos menores de 4 años de edad en 78 sujetos que recibieron al menos una dosis de Qdenga, de los cuales 13 sujetos recibieron el régimen de 2 dosis indicado. Las reacciones notificadas con una frecuencia muy común fueron irritabilidad (25 %), fiebre (17 %), dolor en el lugar de la inyección (17 %) y pérdida del apetito (15 %). Se informaron con frecuencia somnolencia (8 %) y eritema en el lugar de la inyección (3 %). No se observó hinchazón en el lugar de la inyección en los sujetos menores de 4 años de edad.

#### Interacciones:

Para los pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas o hemoderivados que contengan inmunoglobulinas, como sangre o plasma, se recomienda esperar al menos 6 semanas, y preferiblemente 3 meses, tras finalizar el tratamiento antes de administrar Qdenga, para evitar la neutralización de los virus atenuados contenidos en la vacuna.

Qdenga no debe administrarse a sujetos que estén recibiendo terapias inmunosupresoras como quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos durante las 4 semanas anteriores a la vacunación.

#### Uso con otras vacunas

En caso de administrar Qdenga al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, éstas se deben siempre administrar en diferente sitio de inyección.

Qdenga puede ser administrada de manera concomitante con una vacuna contra la hepatitis A.

La coadministración ha sido estudiada en adultos.

Qdenga puede ser administrada de forma concomitante con una vacuna contra la fiebre amarilla.

En un estudio clínico en el que participaron aproximadamente 300 sujetos que recibieron Qdenga de forma concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla 17D, no hubo ningún efecto sobre la tasa de seroprotección de la fiebre amarilla. Las respuestas de anticuerpos contra el dengue disminuyeron tras la administración concomitante de Qdenga y la vacuna contra la fiebre amarilla 17D. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Personas de entre 4 y 60 años de edad en el momento de la primera inyección Qdenga® debe administrarse como una dosis de 0,5 ml en un cronograma de dos dosis (0 y 3 meses).

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo

Poblaciones especiales de pacientes

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Pacientes ancianos

No se ha establecido con estudios clínicos la seguridad y eficacia de Qdenga® en esta población.

#### Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Qdenga en niños menores de 4 años a la fecha aún no se ha establecido.

Los datos disponibles actualmente se describen posteriormente, pero no es posible realizar ninguna recomendación sobre una posología.

#### Función renal deteriorada

No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga en esta población.

#### Insuficiencia hepática

No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga en esta población.

#### Método de administración

Tras la reconstitución completa de la vacuna liofilizada con diluyente (diluyente), Qdenga se debe administrar por vía subcutánea (SC) preferiblemente en la parte superior del brazo en la región del deltoides.

Qdenga no debe inyectarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular. La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas u otros medicamentos parenterales.

#### Condición de venta: 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. 2023002403 emitido mediante Acta N.º 11 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.1.2,1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS Versión 3.0 allegado mediante radicado No. 20231126377
- IPP versión CCDS Versión 3.0 allegado mediante radicado No. 20231126377

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ya conceptuó en Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1.**

### **3.1.2.2. VAXNEUVANCE® Neumocócica conjugada 15-valente**

Expediente : 20232785  
Radicado : 20221144142 / 20231132971 / 20231133367  
Fecha : 19/05/2023  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

- Serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

VAXNEUVANCE® es una vacuna indicada en infantes, niños y adolescentes desde las 6 semanas a los 17 años de edad (antes del cumpleaños número 18) como inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

VAXNEUVANCE® está indicada en adultos de 18 años de edad y más como inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva y neumonía causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

VAXNEUVANCE® puede no prevenir la enfermedad causada por serotipos de *S. pneumoniae* que no están contenidos en la vacuna.

Contraindicaciones:

VAXNEUVANCE® está contraindicada en personas con antecedentes de una reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxis) a cualquier componente de la vacuna o a cualquier vacuna que contenga toxoide diftérico.

Precauciones y advertencias:

Personas con inmunocompetencia alterada, incluyendo aquellas que reciben terapia inmunosupresora, pueden tener una respuesta inmune reducida a VAXNEUVANCE®.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debe considerarse el riesgo potencial de apnea cuando se administra cualquier vacuna intramuscular a infantes nacidos prematuramente. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de infantes, generalmente no debe negarse o retrasarse la vacunación. Al igual que con cualquier vacuna, VAXNEUVANCE® puede no proteger a todos los receptores de la vacuna.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Niños de 6 Semanas Hasta 17 Años de edad

Infantes y Niños Pequeños que Reciben un Esquema Rutinario de Vacunación

Se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en infantes sanos (de 6 semanas de edad en el momento de la primera vacuna) y niños pequeños (11 a 15 meses de edad) en 5 estudios clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con comparador activo (Protocolo 008, Protocolo 025, Protocolo 027, Protocolo 029 y Protocolo 031) de 7,299 participantes realizados a lo largo de América, Europa y Asia Pacífico. En cuatro de estos estudios (Protocolo 008, Protocolo 027, Protocolo 029 y Protocolo 031), se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® cuando se administró como un esquema de 4 dosis a los 2, 4, 6 y de los 12 a los 15 meses de edad. Un quinto estudio (Protocolo 025) evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® cuando se administró como un esquema de 3 dosis administradas a los 2, 4 y de los 11 a los 15 meses de edad. Todos los 5 estudios evaluaron la seguridad de VAXNEUVANCE® cuando se administró concomitantemente con otras vacunas pediátricas de rutina. El Protocolo 027 también evaluó la seguridad de esquemas mixtos de 4 dosis en participantes que completaron el esquema con VAXNEUVANCE® después de recibir una o más dosis de Prevenar 13. Adicionalmente, cuatro de estos estudios evaluaron la seguridad en infantes pretérmino (<37 semanas de gestación en el momento del nacimiento). En los 5 estudios, 4,286 participantes recibieron un esquema completo de VAXNEUVANCE®, 2,405 participantes recibieron un esquema completo de Prevenar 13 y 538 participantes recibieron un esquema mixto.

Se evaluó la seguridad utilizando una Tarjeta de Reporte de Vacunación hasta por 14 días después de la vacunación. Se solicitaron eventos adversos en el sitio de inyección y eventos adversos sistémicos del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. Se solicitó la temperatura corporal del Día 1 al Día 7 después de la vacunación. Se reportaron eventos adversos no solicitados del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. La duración del periodo de seguimiento de seguridad después de la última vacunación con VAXNEUVANCE® fue de 1 mes en el Protocolo 008 y de 6 meses en el Protocolo 025, Protocolo 027, Protocolo 029 y Protocolo 031.

Reacciones Adversas Solicitadas en Infantes y niños pequeños que Recibieron un Esquema de Vacunación de Rutina

El porcentaje de infantes (pretérmino y término) y niños pequeños con reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 14 días posteriores a la administración de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13 con base en la información agrupada de cuatro

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estudios (excluyendo esquemas mixtos de 4 dosis) se muestran en las Tablas 1 y 2. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas fueron leves a moderadas (con base en la intensidad o el tamaño) y de corta duración ( $\leq 3$  días). Ocurrieron reacciones graves (definidas como estar extremadamente angustiado o ser incapaz de realizar las actividades usuales o de un tamaño  $>7.6$  cm) en  $\leq 1.3\%$  de los infantes y niños pequeños después de cada dosis, con la excepción de irritabilidad, lo que ocurrió en  $\leq 5.2\%$  de los participantes.

Tabla 1. Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Después de la Vacunación en Infantes que Recibieron una Serie Primaria (Protocolos 025\*, 027, 029 y 031)

Dosis	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	VAXNEUVANCE® (%) N=3,589	Prevenar 13 (%) N=2,058	VAXNEUVANCE® (%) N=3,521	Prevenar 13 (%) N=1,998	VAXNEUVANCE® (%) N=2,925	Prevenar 13 (%) N=1,409
<b>Reacciones Locales<sup>†</sup></b>						
Dolor	27.1	24.1	19.8	18.0	19.1	18.8
Eritema	17.1	14.1	20.0	20.8	17.0	19.1
Inflamación	13.7	11.6	11.6	10.7	9.9	9.3
Endurecimiento	12.6	13.5	12.6	15.9	11.4	13.1
<b>Reacciones Sistémicas<sup>†</sup></b>						
Disminución del Apetito	17.0	15.9	15.4	14.0	13.9	14.3
Irritabilidad	55.1	53.2	50.7	47.3	47.0	43.7
Somnolencia	40.7	41.3	27.5	27.8	22.8	24.1
Urticaria	1.1	1.5	1.4	1.6	1.6	1.8
Elevación de la Temperatura Corporal <sup>‡,§</sup>						
$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ y $< 39.0^{\circ}\text{C}$	43.4	42.0	39.3	39.6	35.7	37.4
$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ y $< 40.0^{\circ}\text{C}$	2.2	2.6	3.4	4.6	3.5	3.1
$\geq 40.0^{\circ}\text{C}$	0.2	0.0	0.3	0.4	0.5	0.2

\* Infantes a término en el Protocolo 025 recibieron la Dosis 1 y la Dosis 2 como parte de un esquema primario de 2 dosis. Los infantes pretérmino en el Protocolo 025 recibieron la Dosis 1, Dosis 2 y la Dosis 3 como parte de una serie primaria de 3 dosis.

<sup>†</sup> Solicitados del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

<sup>‡</sup> Solicitados del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

<sup>§</sup> Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en un equivalente de temperatura rectal.

N=Número de participantes vacunados.

Tabla 2: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Después de la Vacunación en Niños pequeños (Protocolos 025, 027, 029 y 031)

Dosis	Dosis en Niños pequeños	
	VAXNEUVANCE® (%) N=3,373	Prevenar 13 (%) N=1,886
<b>Reacciones Locales*</b>		
Dolor	21,0	18,6
Eritema	21,6	22,0
Inflamación	12,6	11,6
Endurecimiento	13,1	14,8
<b>Reacciones Sistémicas*</b>		
Disminución del Apetito	19,4	17,1
Irritabilidad	45,7	42,5
Somnolencia	21,8	21,5
Urticaria	2,6	2,5
<b>Elevación de la Temperatura Corporal†,‡</b>		
≥38,0°C y <39,0°C	34,4	35,3
≥39,0°C y <40,0°C	4,3	4,4
≥40,0°C	0,8	0,5

\* Solicitadas del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

† Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

‡ Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en un equivalente de temperatura rectal.

N=Número de participantes vacunados.

Reacciones Adversas no Solicitadas en Infantes y Niños pequeños que Recibieron un Esquema de Vacunación de Rutina

Ocurrió urticaria en el sitio de la inyección en hasta el 0.3% de los infantes y niños pequeños después de cada dosis de VAXNEUVANCE®.

Seguridad con la Administración Concomitante en Infantes y Niños pequeños

El perfil de seguridad fue similar cuando se administraron concomitantemente otras vacunas pediátricas de rutina con VAXNEUVANCE® o Prevenar 13.

Seguridad de un Esquema Mixto de Dosis de Diferentes Vacunas neumocócicas Conjugadas

Los perfiles de seguridad de esquemas mixtos de 4 dosis de VAXNEUVANCE® y Prevenar 13 fueron generalmente comparables a los de esquemas completos de 4 dosis de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13.

Infantes, niños y adolescentes que reciben un esquema de vacunación Catch-up

Se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en infantes, niños y adolescentes sanos de 7 meses a 17 años de edad en un estudio clínico doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 024) en el que se aleatorizó a 606 participantes para recibir 1 a 3 dosis de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13, dependiendo de la edad en el momento del ingreso. Todos los infantes y niños menores de 2 años de edad no habían sido expuestos a una vacuna neumocócica. Entre los niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad (N=352), 42.9% tenían antecedentes de vacunación previa con una vacuna neumocócica conjugada de menos serotipos. La evaluación de seguridad fue consistente con la utilizada en los estudios que evaluaron un esquema de vacunación de rutina. La duración

del periodo de seguimiento de seguridad después de la última vacunación del estudio dentro de cada cohorte de edad fue de 6 meses.

Reacciones Adversas Solicitadas en Infantes, Niños y Adolescentes que Recibieron un Esquema de Vacunación Catch- up

El porcentaje de participantes con reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 14 días después de la administración de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13 dentro de cada cohorte de edad se muestran en las Tablas 3, 4 y 5. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas fueron leves a moderadas (con base en la intensidad o el tamaño) y de corta duración ( $\leq 3$  días). Ocurrieron reacciones graves (definidas como estar extremadamente angustiado o incapaz de hacer las actividades usuales o de un tamaño  $>7.6$  cm) en  $\leq 1.6\%$  de los infantes y niños de 7 meses a 23 meses de edad después de cada dosis, y  $\leq 4.5\%$  de los niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad.

Tabla 3: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Posvacunación en Infantes que Recibieron un Esquema de vacunación Catch-up (Protocolo 024)

Edad	7 Meses a 11 Meses de Edad					
	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	VAXNEUVANCE® (%) N=64	Prevenar 13 (%) N=64	VAXNEUVANCE® (%) N=63	Prevenar 13 (%) N=64	VAXNEUVANCE® (%) N=63	Prevenar 13 (%) N=64
<b>Reacciones Locales<sup>2</sup></b>						
Dolor	7.8	6.3	14.3	1.6	7.9	1.6
Eritema	20.3	31.3	12.7	14.1	11.1	9.4
Inflamación	9.4	14.1	14.3	6.3	12.7	6.3
Endurecimiento	14.1	7.8	6.3	9.4	7.9	7.8
<b>Reacciones Sistémicas<sup>*</sup></b>						
Disminución del Apetito	6.3	12.5	9.5	7.8	4.8	4.7
Irritabilidad	21.9	26.6	17.5	18.8	14.3	14.1
Somnolencia	12.5	12.5	7.9	7.8	11.1	1.6
Urticaria	1.6	0.0	0.0	1.6	0.0	3.1
Elevación de la Temperatura Corporal <sup>1,2</sup>						
$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ y $< 39.0^{\circ}\text{C}$	46.9	39.1	44.4	46.9	50.8	39.1
$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ y $< 40.0^{\circ}\text{C}$	3.1	4.7	7.9	3.1	1.6	1.6
$\geq 40.0^{\circ}\text{C}$	1.6	1.6	1.6	0.0	3.2	0.0

\* Solicitadas del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

<sup>1</sup> Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

<sup>2</sup> Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura basada en equivalente de temperatura rectal.

N= Número de participantes vacunados.

Tabla 4: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Posteriores a la Vacunación en Niños pequeños que Recibieron un Esquema de Vacunación Catch-up (Protocolo 024)

Edad	12 Meses a 23 Meses de Edad			
	Dosis 1		Dosis 2	
	VAXNEUVANCE® (%) N=62	Prevenar 13 (%) N=64	VAXNEUVANCE® (%) N=62	Prevenar 13 (%) N=64
<b>Reacciones Locales*</b>				
Dolor	17.7	12.5	24.2	14.1
Eritema	11.3	15.6	11.3	9.4
Inflamación	11.3	9.4	6.5	3.1
Endurecimiento	6.5	9.4	4.8	3.1
<b>Reacciones Sistémicas*</b>				
Disminución del Apetito	16.1	14.1	9.7	9.4
Irritabilidad	29.0	14.1	16.1	14.1
Somnolencia	21.0	12.5	16.1	4.7
Elevación de la Temperatura Corporal <sup>†,‡</sup>				
≥38.0°C y <39.0°C	32.3	35.9	29.0	26.6
≥39.0°C y <40.0°C	8.1	6.3	3.2	3.1
≥40.0°C	1.6	0.0	1.6	0.0

\* Para todos los participantes, las reacciones se solicitaron del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

† Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

‡ Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en un equivalente de temperatura rectal.

N= Número de participantes vacunados.

Tabla 5: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Después de la Vacunación en Niños y Adolescentes que Recibieron un Esquema de Vacunación Catch-up (Protocolo 024)

Edad	2 Años a 17 Años de edad	
	Dosis 1	
	VAXNEUVANCE® (%) N=177	Prevenar 13 (%) N=175
<b>Reacciones Locales*</b>		
Dolor	54.8	56.6
Eritema	19.2	21.1
Inflamación	20.9	24.0
Endurecimiento	6.8	14.9
<b>Reacciones Sistémicas<sup>*,†</sup></b>		
Disminución del Apetito	2.3	2.9
Irritabilidad	2.8	4.0
Somnolencia	2.8	2.9
Urticaria	1.1	1.1
Fatiga	15.8	17.1
Cefalea	11.9	13.7
Mialgia	23.7	16.6
Elevación de la Temperatura Corporal <sup>†,‡</sup>		
≥38.0°C y <39.0°C	4.0	4.6
≥39.0°C y <40.0°C	1.7	0.0
≥40.0°C	0.0	0.0

\* Para todos los participantes, las reacciones se solicitaron del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

† Se solicitaron diferentes eventos adversos sistémicos para participantes de 2 a <3 años de edad, que para participantes ≥3 a 17 años de edad. Para participantes <3 años de edad (VAXNEUVANCE® N=32, Prevenar 13 N=28), se solicitaron disminución del apetito, irritabilidad, somnolencia y urticaria del Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación. Para participantes ≥3 a 17 años de edad, se solicitaron fatiga, cefalea, mialgia y urticaria del Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación.

‡ Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

§ Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en temperatura oral equivalente

N= Número de participantes vacunados.

Adultos de 18 años y más

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos sanos e inmunocompetentes se evaluó en 6 estudios aleatorios, doble ciego (Protocolo 007, Protocolo 016, Protocolo 017, Protocolo 019, Protocolo 020 y Protocolo 021) realizados a lo largo de América, Europa y Asia Pacífico, que incluyeron 7,136 adultos que variaban en edad de 18 a 98 años. Cada estudio reclutó a adultos con condiciones médicas subyacentes estables y/o factores de riesgo que se sabe incrementan el riesgo de enfermedad neumocócica.

Se administró VAXNEUVANCE® a 5,478 adultos; 1,134 tenían de 18 a 49 años de edad, 1,874 tenían de 50 a 64 años, y 2,470 tenían 65 años de edad y más. De los que recibieron VAXNEUVANCE®, 5,101 adultos no habían recibido vacuna neumocócica y 377 adultos fueron vacunados previamente con PNEUMOVAX® 23 al menos 1 año antes del reclutamiento.

Se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos de 50 años de edad y mayores que no habían recibido vacuna neumocócica en 3 estudios clínicos controlados con comparador activo (Protocolo 016, Protocolo 019 y Protocolo 020) en los cuales 3,032 participantes recibieron VAXNEUVANCE® y 1,154 participantes recibieron Prevenar 13 (PCV13). Un estudio descriptivo (Protocolo 017) evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos de 18 a 49 años de edad que no habían recibido vacuna neumocócica.

La seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos de 65 años de edad y más que habían sido vacunados previamente con PNEUMOVAX® 23 (al menos 1 año antes del ingreso al estudio) se evaluó en un estudio descriptivo adicional (Protocolo 007).

La seguridad de la administración concomitante de VAXNEUVANCE® con vacuna inactivada contra influenza estacional se evaluó en 1,196 adultos de 50 años de edad y mayores, incluyendo aquellos con o sin antecedentes de vacunación previa con PNEUMOVAX® 23 (Protocolo 021).

La seguridad se evaluó utilizando una Tarjeta de Reporte de Vacunación hasta 14 días después de la vacunación. Se solicitó la temperatura corporal oral y eventos adversos en el sitio de inyección del Día 1 al Día 5 después de la vacunación. Se preguntó sobre eventos adversos sistémicos del Día 1 al día 14 después de la vacunación. Se reportaron eventos adversos no solicitados del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. La duración del periodo de seguimiento de seguridad posterior a la vacunación con VAXNEUVANCE® fue de 1 mes en el Protocolo 007, 6 meses en el Protocolo 019, Protocolo 020, Protocolo 017 y Protocolo 021 y de 12 meses en el Protocolo 016.

#### Reacciones Adversas Solicitadas

El porcentaje de participantes con reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 5 o 14 días después de la administración de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13 en 5 estudios se muestra en las Tablas 6 y 7. Todas las reacciones adversas solicitadas ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los participantes con VAXNEUVANCE®; los adultos mayores reportaron menos reacciones adversas solicitadas que los adultos más jóvenes, independientemente del grupo de vacunación. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas fueron leves (con base en la intensidad o el tamaño) y de corta duración ( $\leq 3$  días); ocurrieron reacciones graves (definidas como un evento que evita la actividad diaria normal o de un tamaño  $> 10$  cm) en  $\leq 1.5\%$  de los adultos.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 6: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 5 o 14 Días Posvacunación en Adultos que no habían recibido Vacuna neumocócica

Edad en Años	Protocolo 019		Protocolo 020		Protocolo 016		Protocolo 017	
	≥50							
	VAXNEUVANCE® (%) N=602	PCV13 (%) N=600	VAXNEUVANCE® (%) N=2103	PCV13 (%) N=230	VAXNEUVANCE® (%) N=327	PCV13 (%) N=324	VAXNEUVANCE® (%) N=1134	PCV13 (%) N=378
<b>Reacciones Locales*</b>								
Dolor	54.0	42.3	66.8	52.2	55.0	41.4	75.8	68.8
Eritema	9.0	11.3	10.9	9.6	9.8	5.6	15.1	14.0
Inflamación	12.5	11.2	15.4	14.3	16.2	11.4	21.7	22.2
<b>Reacciones Sistémicas†</b>								
Fatiga	17.4	17.3	21.5	22.2	23.5	13.9	34.3	36.8
Cefalea	11.6	13.0	18.9	18.7	14.1	12.7	26.5	24.9
Mialgia	15.4	12.0	26.9	21.7	17.7	11.1	28.8	26.5
Artralgia	5.3	5.5	7.7	5.7	6.4	5.2	12.7	11.6
<b>Elevación de la Temperatura Corporal**</b>								
≥38.0°C y <39.0°C	0.3	1.3	0.7	0.4	0.6	0.6	1.3	0.3
≥39.0°C	0.2	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.2	0.0

\* Solicitadas los Días 1 al Día 5 posteriores a la vacunación

† Solicitadas los Días 1 al Día 14 posteriores a la vacunación

\*\* Los porcentajes se basan en el número de participantes con información de temperatura

N= Número de participantes vacunados

Tabla 7: Porcentaje de Participantes con Reacciones Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 5 o 14 Días Posvacunación en Adultos con Vacunación neumocócica Previa

Edad en Años	Protocolo 007	
	≥65	
	VAXNEUVANCE® (%) N=127	PCV13 (%) N=126
<b>Reacciones Locales*</b>		
Dolor	55.1	44.4
Eritema	7.9	7.1
Inflamación	14.2	6.3
<b>Reacciones Sistémicas†</b>		
Fatiga	18.1	19.0
Cefalea	13.4	15.9
Mialgia	15.7	11.1
Artralgia	5.5	8.7
<b>Elevación de la Temperatura Corporal**</b>		
≥38.0°C y <39.0°C	1.6	0.0
≥39.0°C	0.0	0.0

\* Solicitadas los Días 1 al Día 5 posteriores a la vacunación

† Solicitadas los Días 1 al Día 14 posteriores a la vacunación

\*\* Los porcentajes están basados en el número de participantes con información de temperatura

N= Número de participantes vacunados

## Reacciones Adversas No Solicitadas

Ocurrió prurito en el sitio de inyección en el 1.0% al 2.8% de los adultos que no habían recibido previamente vacuna neumocócica que fueron vacunados con VAXNEUVANCE®.

### Seguridad con la Administración Concomitante de Vacuna contra Influenza

El perfil de seguridad de VAXNEUVANCE® al administrarse concomitantemente con vacuna inactivada contra influenza fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de VAXNEUVANCE®.

#### Interacciones:

##### Uso con Otras Vacunas

##### Infantes y Niños Menores de 2 Años de edad

VAXNEUVANCE® puede administrarse concomitantemente con otras vacunas pediátricas de rutina.

##### Niños y Adolescentes de 2 Hasta 17 Años de edad

No hay información sobre la administración concomitante de VAXNEUVANCE® con otras vacunas.

##### Adultos

VAXNE concomitantemente con vacuna inactivada contra la influenza. No hay información sobre la administración concomitante de VAXNEUVANCE® con otras vacunas.

##### Uso con Terapias Inmunosupresoras

Las terapias inmunosupresoras, incluyendo irradiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos, corticosteroides, proteínas terapéuticas e inmunomoduladores dirigidos pueden reducir las respuestas inmunes a las vacunas.

##### Vía de administración: intramuscular

##### Dosificación y Grupo etario:

##### General

El esquema de vacunación de VAXNEUVANCE® debe basarse en las recomendaciones oficiales.

##### Dosis

Administrar una dosis de 0.5 mL de VAXNEUVANCE® intramuscularmente.

##### Método de Administración

Solo para uso intramuscular. No inyectar intravascularmente.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El lugar preferido para la inyección es la cara anterolateral del muslo en infantes o el músculo deltoide en la parte superior del brazo en niños y adultos. La vacuna no debe ser inyectada en el área glútea o áreas en donde pueda haber un tronco nervioso principal y/o un vaso sanguíneo.

## Pediatría

### Esquema Rutinario de Vacunación para Infantes y Niños pequeños

#### Esquema de 3 Dosis (Serie Primaria de Dos Dosis Seguida por una Dosis para Niños pequeños)

El esquema de vacunación consiste en 3 dosis de VAXNEUVANCE®, administrando la primera tan pronto como se pueda entre las 6 y las 12 semanas de edad, y una segunda dosis administrada 8 semanas después. La tercera dosis debe administrarse aproximadamente entre los 11 y los 15 meses de edad.

#### Esquema de 4 Dosis (Serie Primaria de Tres Dosis Seguida por una Dosis para Niños pequeños)

El esquema de vacunación consiste en 4 dosis de VAXNEUVANCE®, administrando la primera tan pronto como se pueda entre las 6 y las 12 semanas de edad, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre las dosis de la serie primaria. La cuarta dosis debe administrarse aproximadamente entre los 11 y los 15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

## Infantes pretérmino

Los infantes pretérmino (<37 semanas de gestación al momento del nacimiento) deben recibir un esquema de 4 dosis (serie primaria de tres dosis seguidas por una dosis para niños pequeños) de VAXNEUVANCE®, administrando la primera dosis tan pronto como se pueda entre las 6 y las 12 semanas de edad, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre las dosis de la serie primaria. La cuarta dosis debe administrarse aproximadamente entre los 11 y los 15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

## Vacunación Previa con Otra Vacuna neumocócica Conjugada

El esquema de vacunación puede completarse con VAXNEUVANCE® si se inició con otra vacuna neumocócica conjugada.

## Esquema de Vacunación “Catch-up” para Niños de 7 Meses Hasta 17 Años de edad

Para niños de 7 meses hasta 17 años de edad que no han estado expuestos a una vacuna neumocócica o no han sido vacunados completamente o completaron un esquema de dosificación con vacunas neumocócicas conjugadas de menos serotipos, debe considerarse el siguiente esquema de catch-up:

## Infantes de 7 Hasta 11 meses de edad

Tres dosis, administrando las primeras dos dosis con al menos 4 semanas de diferencia. La tercera dosis se administra después de los 12 meses de edad, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses.

Niños de 12 Hasta 23 meses de edad

Dos dosis, con un intervalo de 2 meses entre las dosis.

Niños y adolescentes de 2 Hasta 17 años de edad Una sola dosis.

Si previamente se administró una vacuna neumocócica conjugada, deben pasar al menos 2 meses antes de recibir VAXNEUVANCE.

Adultos

Una sola dosis.

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. 2023003058 emitido mediante Acta N.º 1 de 2023 SEMNNIMB, Numeral 3.1.2,1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20221144142 / 20231132971 / 20231133367 el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023003058 emitido mediante Acta N.º 1 de 2023 SEMNNIMB, Numeral 3.1.2,1 relacionado con evaluación farmacológica del producto Vaxneuvance® Neumocócica conjugada 15-valente en la indicación Vaxneuvance® es una vacuna indicada en infantes, niños y adolescentes desde las 6 semanas a los 17 años de edad (antes del cumpleaños número 18) como inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

Vaxneuvance® está indicada en adultos de 18 años de edad y más como inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva y neumonía causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

Vaxneuvance® puede no prevenir la enfermedad causada por serotipos de *S. pneumoniae* que no están contenidos en la vacuna. La Sala acepta la argumentación

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

del interesado para no incluir el texto adicional sugerido en la indicación en el requerimiento, por tanto, recomienda aceptar la solicitud.

#### Composición:

- Serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

#### Indicaciones:

VAXNEUVANCE® es una vacuna indicada en infantes, niños y adolescentes desde las 6 semanas a los 17 años de edad (antes del cumpleaños número 18) como inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

VAXNEUVANCE® está indicada en adultos de 18 años de edad y más como inmunización activa para la prevención de enfermedad invasiva y neumonía causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

VAXNEUVANCE® puede no prevenir la enfermedad causada por serotipos de *S. pneumoniae* que no están contenidos en la vacuna.

#### Contraindicaciones:

VAXNEUVANCE® está contraindicada en personas con antecedentes de una reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxis) a cualquier componente de la vacuna o a cualquier vacuna que contenga toxoide diftérico.

#### Precauciones y advertencias:

Personas con inmunocompetencia alterada, incluyendo aquellas que reciben terapia inmunosupresora, pueden tener una respuesta inmune reducida a VAXNEUVANCE®.

Debe considerarse el riesgo potencial de apnea cuando se administra cualquier vacuna intramuscular a infantes nacidos prematuramente. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de infantes, generalmente no debe negarse o retrasarse la vacunación.

Al igual que con cualquier vacuna, VAXNEUVANCE® puede no proteger a todos los receptores de la vacuna.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Reacciones adversas:**

**Experiencia de Estudios Clínicos**

**Niños de 6 Semanas Hasta 17 Años de edad**

**Infantes y Niños Pequeños que Reciben un Esquema Rutinario de Vacunación**

Se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en infantes sanos (de 6 semanas de edad en el momento de la primera vacuna) y niños pequeños (11 a 15 meses de edad) en 5 estudios clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con comparador activo (Protocolo 008, Protocolo 025, Protocolo 027, Protocolo 029 y Protocolo 031) de 7,299 participantes realizados a lo largo de América, Europa y Asia Pacífico. En cuatro de estos estudios (Protocolo 008, Protocolo 027, Protocolo 029 y Protocolo 031), se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® cuando se administró como un esquema de 4 dosis a los 2, 4, 6 y de los 12 a los 15 meses de edad. Un quinto estudio (Protocolo 025) evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® cuando se administró como un esquema de 3 dosis administradas a los 2, 4 y de los 11 a los 15 meses de edad. Todos los 5 estudios evaluaron la seguridad de VAXNEUVANCE® cuando se administró concomitantemente con otras vacunas pediátricas de rutina. El Protocolo 027 también evaluó la seguridad de esquemas mixtos de 4 dosis en participantes que completaron el esquema con VAXNEUVANCE® después de recibir una o más dosis de Prevenar 13. Adicionalmente, cuatro de estos estudios evaluaron la seguridad en infantes pretérmino (<37 semanas de gestación en el momento del nacimiento). En los 5 estudios, 4,286 participantes recibieron un esquema completo de VAXNEUVANCE®, 2,405 participantes recibieron un esquema completo de Prevenar 13 y 538 participantes recibieron un esquema mixto.

Se evaluó la seguridad utilizando una Tarjeta de Reporte de Vacunación hasta por 14 días después de la vacunación. Se solicitaron eventos adversos en el sitio de inyección y eventos adversos sistémicos del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. Se solicitó la temperatura corporal del Día 1 al Día 7 después de la vacunación. Se reportaron eventos adversos no solicitados del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. La duración del periodo de seguimiento de seguridad después de la última vacunación con VAXNEUVANCE® fue de 1 mes en el Protocolo 008 y de 6 meses en el Protocolo 025, Protocolo 027, Protocolo 029 y Protocolo 031.

**Reacciones Adversas Solicitadas en Infantes y niños pequeños que Recibieron un Esquema de Vacunación de Rutina**

El porcentaje de infantes (pretérmino y término) y niños pequeños con reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 14 días posteriores a la administración de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13 con base en la información agrupada de cuatro estudios (excluyendo esquemas mixtos de 4 dosis) se muestran en las Tablas 1 y 2. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas fueron leves a moderadas (con base en la intensidad o el tamaño) y de corta

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

duración ( $\leq 3$  días). Ocurrieron reacciones graves (definidas como estar extremadamente angustiado o ser incapaz de realizar las actividades usuales o de un tamaño  $> 7.6$  cm) en  $\leq 1.3\%$  de los infantes y niños pequeños después de cada dosis, con la excepción de irritabilidad, lo que ocurrió en  $\leq 5.2\%$  de los participantes.

**Tabla 1. Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Después de la Vacunación en Infantes que Recibieron una Serie Primaria (Protocolos 025\*, 027, 029 y 031)**

Dosis	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	VAXNEUVANCE® (%) N=3,589	Prevenar 13 (%) N=2,058	VAXNEUVANCE® (%) N=3,521	Prevenar 13 (%) N=1,998	VAXNEUVANCE® (%) N=2,925	Prevenar 13 (%) N=1,409
<b>Reacciones Locales<sup>†</sup></b>						
Dolor	27.1	24.1	19.8	18.0	19.1	18.8
Eritema	17.1	14.1	20.0	20.8	17.0	19.1
Inflamación	13.7	11.6	11.6	10.7	9.9	9.3
Endurecimiento	12.6	13.5	12.6	15.9	11.4	13.1
<b>Reacciones Sistémicas<sup>†</sup></b>						
Disminución del Apetito	17.0	15.9	15.4	14.0	13.9	14.3
Irritabilidad	55.1	53.2	50.7	47.3	47.0	43.7
Somnolencia	40.7	41.3	27.5	27.8	22.8	24.1
Urticaria	1.1	1.5	1.4	1.6	1.6	1.8
Elevación de la Temperatura Corporal <sup>‡,§</sup>						
$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ y $< 39.0^{\circ}\text{C}$	43.4	42.0	39.3	39.6	35.7	37.4
$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ y $< 40.0^{\circ}\text{C}$	2.2	2.6	3.4	4.6	3.5	3.1
$\geq 40.0^{\circ}\text{C}$	0.2	0.0	0.3	0.4	0.5	0.2

\* Infantes a término en el Protocolo 025 recibieron la Dosis 1 y la Dosis 2 como parte de un esquema primario de 2 dosis. Los infantes pretérmino en el Protocolo 025 recibieron la Dosis 1, Dosis 2 y la Dosis 3 como parte de una serie primaria de 3 dosis.

<sup>†</sup> Solicitados del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

<sup>‡</sup> Solicitados del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

<sup>§</sup> Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en un equivalente de temperatura rectal.

N=Número de participantes vacunados.

**Tabla 2: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Después de la Vacunación en Niños pequeños (Protocolos 025, 027, 029 y 031)**

Dosis	Dosis en Niños pequeños	
	VAXNEUVANCE® (%) N=3,373	Prevenar 13 (%) N=1,886
<b>Reacciones Locales*</b>		
Dolor	21,0	18,6
Eritema	21,6	22,0
Inflamación	12,6	11,6
Endurecimiento	13,1	14,8
<b>Reacciones Sistémicas*</b>		
Disminución del Apetito	19,4	17,1
Irritabilidad	45,7	42,5
Somnolencia	21,8	21,5
Urticaria	2,6	2,5
<b>Elevación de la Temperatura Corporal†,‡</b>		
≥38,0°C y <39,0°C	34,4	35,3
≥39,0°C y <40,0°C	4,3	4,4
≥40,0°C	0,8	0,5

\* Solicitadas del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

† Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

‡ Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en un equivalente de temperatura rectal.

N=Número de participantes vacunados.

## Reacciones Adversas no Solicitadas en Infantes y Niños pequeños que Recibieron un Esquema de Vacunación de Rutina

Ocurrió urticaria en el sitio de la inyección en hasta el 0.3% de los infantes y niños pequeños después de cada dosis de VAXNEUVANCE®.

## Seguridad con la Administración Concomitante en Infantes y Niños pequeños

El perfil de seguridad fue similar cuando se administraron concomitantemente otras vacunas pediátricas de rutina con VAXNEUVANCE® o Prevenar 13.

## Seguridad de un Esquema Mixto de Dosis de Diferentes Vacunas neumocócicas Conjugadas

Los perfiles de seguridad de esquemas mixtos de 4 dosis de VAXNEUVANCE® y Prevenar 13 fueron generalmente comparables a los de esquemas completos de 4 dosis de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13.

## Infantes, niños y adolescentes que reciben un esquema de vacunación Catch-up

Se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en infantes, niños y adolescentes sanos de 7 meses a 17 años de edad en un estudio clínico doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 024) en el que se aleatorizó a 606 participantes para recibir 1 a 3 dosis de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13, dependiendo de la edad en el momento del ingreso. Todos los infantes y niños menores de 2 años de edad no habían sido expuestos a una vacuna neumocócica. Entre los niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad (N=352), 42.9% tenían antecedentes de vacunación previa con una vacuna neumocócica conjugada de menos serotipos. La evaluación de seguridad fue consistente con la utilizada en los estudios que

evaluaron un esquema de vacunación de rutina. La duración del periodo de seguimiento de seguridad después de la última vacunación del estudio dentro de cada cohorte de edad fue de 6 meses.

### Reacciones Adversas Solicitadas en Infantes, Niños y Adolescentes que Recibieron un Esquema de Vacunación Catch- up

El porcentaje de participantes con reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 14 días después de la administración de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13 dentro de cada cohorte de edad se muestran en las Tablas 3, 4 y 5. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas fueron leves a moderadas (con base en la intensidad o el tamaño) y de corta duración ( $\leq 3$  días). Ocurrieron reacciones graves (definidas como estar extremadamente angustiado o incapaz de hacer las actividades usuales o de un tamaño  $>7.6$  cm) en  $\leq 1.6\%$  de los infantes y niños de 7 meses a 23 meses de edad después de cada dosis, y  $\leq 4.5\%$  de los niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad.

**Tabla 3: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Posvacunación en Infantes que Recibieron un Esquema de vacunación Catch-up (Protocolo 024)**

Edad	7 Meses a 11 Meses de Edad					
	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
Dosis	VAXNEUVANCE® (%) N=64	Prevenar 13 (%) N=64	VAXNEUVANCE® (%) N=63	Prevenar 13 (%) N=64	VAXNEUVANCE® (%) N=63	Prevenar 13 (%) N=64
<b>Reacciones Locales*</b>						
Dolor	7.8	6.3	14.3	1.6	7.9	1.6
Eritema	20.3	31.3	12.7	14.1	11.1	9.4
Inflamación	9.4	14.1	14.3	6.3	12.7	6.3
Endurecimiento	14.1	7.8	6.3	9.4	7.9	7.8
<b>Reacciones Sistémicas*</b>						
Disminución del Apetito	6.3	12.5	9.5	7.8	4.8	4.7
Irritabilidad	21.9	26.6	17.5	18.8	14.3	14.1
Somnolencia	12.5	12.5	7.9	7.8	11.1	1.6
Urticaria	1.6	0.0	0.0	1.6	0.0	3.1
Elevación de la Temperatura Corporal <sup>1,2</sup>						
$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ y $< 39.0^{\circ}\text{C}$	46.9	39.1	44.4	46.9	50.8	39.1
$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ y $< 40.0^{\circ}\text{C}$	3.1	4.7	7.9	3.1	1.6	1.6
$\geq 40.0^{\circ}\text{C}$	1.6	1.6	1.6	0.0	3.2	0.0

\* Solicitadas del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

<sup>1</sup> Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

<sup>2</sup> Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura basada en equivalente de temperatura rectal.

N= Número de participantes vacunados.

**Tabla 4: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Posteriores a la Vacunación en**

## Niños pequeños que Recibieron un Esquema de Vacunación Catch-up (Protocolo 024)

Edad	12 Meses a 23 Meses de Edad			
	Dosis 1		Dosis 2	
	VAXNEUVANCE® (%) N=62	Prevenar 13 (%) N=64	VAXNEUVANCE® (%) N=62	Prevenar 13 (%) N=64
<b>Reacciones Locales*</b>				
Dolor	17.7	12.5	24.2	14.1
Eritema	11.3	15.6	11.3	9.4
Inflamación	11.3	9.4	6.5	3.1
Endurecimiento	6.5	9.4	4.8	3.1
<b>Reacciones Sistémicas*</b>				
Disminución del Apetito	16.1	14.1	9.7	9.4
Irritabilidad	29.0	14.1	16.1	14.1
Somnolencia	21.0	12.5	16.1	4.7
Elevación de la Temperatura Corporal <sup>†,‡</sup>				
≥38.0°C y <39.0°C	32.3	35.9	29.0	26.6
≥39.0°C y <40.0°C	8.1	6.3	3.2	3.1
≥40.0°C	1.6	0.0	1.6	0.0

\* Para todos los participantes, las reacciones se solicitaron del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

† Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

‡ Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en un equivalente de temperatura rectal.

N=Número de participantes vacunados.

**Tabla 5: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 14 Días Después de la Vacunación en Niños y Adolescentes que Recibieron un Esquema de Vacunación Catch-up (Protocolo 024)**

Edad	2 Años a 17 Años de edad	
	Dosis 1	
	VAXNEUVANCE® (%) N=177	Prevenar 13 (%) N=175
<b>Reacciones Locales*</b>		
Dolor	54.8	56.6
Eritema	19.2	21.1
Inflamación	20.9	24.0
Endurecimiento	6.8	14.9
<b>Reacciones Sistémicas<sup>*,†</sup></b>		
Disminución del Apetito	2.3	2.9
Irritabilidad	2.8	4.0
Somnolencia	2.8	2.9
Urticaria	1.1	1.1
Fatiga	15.8	17.1
Cefalea	11.9	13.7
Mialgia	23.7	16.6
Elevación de la Temperatura Corporal <sup>†,‡</sup>		
≥38.0°C y <39.0°C	4.0	4.6
≥39.0°C y <40.0°C	1.7	0.0
≥40.0°C	0.0	0.0

\* Para todos los participantes, las reacciones se solicitaron del Día 1 hasta el Día 14 posvacunación después de cada dosis.

† Se solicitaron diferentes eventos adversos sistémicos para participantes de 2 a <3 años de edad, que para participantes ≥3 a 17 años de edad. Para participantes <3 años de edad (VAXNEUVANCE® N=32, Prevenar 13 N=28), se solicitaron disminución del apetito, irritabilidad, somnolencia y urticaria del Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación. Para participantes ≥3 a 17 años de edad, se solicitaron fatiga, cefalea, mialgia y urticaria del Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación.

‡ Solicitadas del Día 1 hasta el Día 7 posvacunación después de cada dosis.

§ Los porcentajes reflejan el número de participantes con información de temperatura con base en temperatura oral equivalente

N=Número de participantes vacunados.

## Adultos de 18 años y más

La seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos sanos e inmunocompetentes se evaluó en 6 estudios aleatorios, doble ciego (Protocolo 007, Protocolo 016, Protocolo 017, Protocolo 019, Protocolo 020 y Protocolo 021) realizados a lo largo de América, Europa y Asia Pacífico, que incluyeron 7,136 adultos que variaban en edad de 18 a 98 años. Cada estudio reclutó a adultos con condiciones médicas subyacentes estables y/o factores de riesgo que se sabe incrementan el riesgo de enfermedad neumocócica.

Se administró VAXNEUVANCE® a 5,478 adultos; 1,134 tenían de 18 a 49 años de edad, 1,874 tenían de 50 a 64 años, y 2,470 tenían 65 años de edad y más. De los que recibieron VAXNEUVANCE®, 5,101 adultos no habían recibido vacuna neumocócica y 377 adultos fueron vacunados previamente con PNEUMOVAX® 23 al menos 1 año antes del reclutamiento.

Se evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos de 50 años de edad y mayores que no habían recibido vacuna neumocócica en 3 estudios clínicos controlados con comparador activo (Protocolo 016, Protocolo 019 y Protocolo 020) en los cuales 3,032 participantes recibieron VAXNEUVANCE® y 1,154 participantes recibieron Prevenar 13 (PCV13). Un estudio descriptivo (Protocolo 017) evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos de 18 a 49 años de edad que no habían recibido vacuna neumocócica.

La seguridad de VAXNEUVANCE® en adultos de 65 años de edad y más que habían sido vacunados previamente con PNEUMOVAX® 23 (al menos 1 año antes del ingreso al estudio) se evaluó en un estudio descriptivo adicional (Protocolo 007).

La seguridad de la administración concomitante de VAXNEUVANCE® con vacuna inactivada contra influenza estacional se evaluó en 1,196 adultos de 50 años de edad y mayores, incluyendo aquellos con o sin antecedentes de vacunación previa con PNEUMOVAX® 23 (Protocolo 021).

La seguridad se evaluó utilizando una Tarjeta de Reporte de Vacunación hasta 14 días después de la vacunación. Se solicitó la temperatura corporal oral y eventos adversos en el sitio de inyección del Día 1 al Día 5 después de la vacunación. Se preguntó sobre eventos adversos sistémicos del Día 1 al día 14 después de la vacunación. Se reportaron eventos adversos no solicitados del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. La duración del periodo de seguimiento de seguridad posterior a la vacunación con VAXNEUVANCE® fue de 1 mes en el Protocolo 007, 6 meses en el Protocolo 019, Protocolo 020, Protocolo 017 y Protocolo 021 y de 12 meses en el Protocolo 016.

## Reacciones Adversas Solicitadas

El porcentaje de participantes con reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los 5 o 14 días después de la administración de VAXNEUVANCE® o Prevenar 13 en 5 estudios se muestra en las Tablas 6 y 7. Todas las reacciones

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversas solicitadas ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los participantes con VAXNEUVANCE®; los adultos mayores reportaron menos reacciones adversas solicitadas que los adultos más jóvenes, independientemente del grupo de vacunación. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas fueron leves (con base en la intensidad o el tamaño) y de corta duración ( $\leq 3$  días); ocurrieron reacciones graves (definidas como un evento que evita la actividad diaria normal o de un tamaño  $>10$  cm) en  $\leq 1.5\%$  de los adultos.

**Tabla 6: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 5 o 14 Días Posvacunación en Adultos que no habían recibido Vacuna neumocócica**

Edad en Años	Protocolo 019		Protocolo 020		Protocolo 016		Protocolo 017	
	$\geq 50$							
	VAXNEUVANCE® (%) N=602	PCV13 (%) N=600	VAXNEUVANCE® (%) N=2103	PCV13 (%) N=230	VAXNEUVANCE® (%) N=327	PCV13 (%) N=324	VAXNEUVANCE® (%) N=1134	PCV13 (%) N=378
<b>Reacciones Locales*</b>								
Dolor	54.0	42.3	66.8	52.2	55.0	41.4	75.8	68.8
Eritema	9.0	11.3	10.9	9.6	9.8	5.6	15.1	14.0
Inflamación	12.5	11.2	15.4	14.3	16.2	11.4	21.7	22.2
<b>Reacciones Sistémicas†</b>								
Fatiga	17.4	17.3	21.5	22.2	23.5	13.9	34.3	36.8
Cefalea	11.6	13.0	18.9	18.7	14.1	12.7	26.5	24.9
Mialgia	15.4	12.0	26.9	21.7	17.7	11.1	28.8	26.5
Artralgia	5.3	5.5	7.7	5.7	6.4	5.2	12.7	11.6
<b>Elevación de la Temperatura Corporal**</b>								
$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ y $< 39.0^{\circ}\text{C}$	0.3	1.3	0.7	0.4	0.6	0.6	1.3	0.3
$\geq 39.0^{\circ}\text{C}$	0.2	0.0	0.0	0.0	0.6	0.6	0.2	0.0

\* Solicitadas los Días 1 al Día 5 posteriores a la vacunación

† Solicitadas los Días 1 al Día 14 posteriores a la vacunación

\*\* Los porcentajes se basan en el número de participantes con información de temperatura

N= Número de participantes vacunados

**Tabla 7: Porcentaje de Participantes con Reacciones Locales y Sistémicas Solicitadas Dentro de los 5 o 14 Días Posvacunación en Adultos con Vacunación neumocócica Previa**

Edad en Años	Protocolo 007	
	≥65	
	VAXNEUVANCE® (%) N=127	PCV13 (%) N=126
<b>Reacciones Locales*</b>		
Dolor	55.1	44.4
Eritema	7.9	7.1
Inflamación	14.2	6.3
<b>Reacciones Sistémicas<sup>†</sup></b>		
Fatiga	18.1	19.0
Cefalea	13.4	15.9
Mialgia	15.7	11.1
Artralgia	5.5	8.7
<b>Elevación de la Temperatura Corporal**</b>		
≥38.0°C y <39.0°C	1.6	0.0
≥39.0°C	0.0	0.0

\* Solicitadas los Días 1 al Día 5 posteriores a la vacunación

† Solicitadas los Días 1 al Día 14 posteriores a la vacunación

\*\* Los porcentajes están basados en el número de participantes con información de temperatura

N= Número de participantes vacunados

## Reacciones Adversas No Solicitadas

Ocurrió prurito en el sitio de inyección en el 1.0% al 2.8% de los adultos que no habían recibido previamente vacuna neumocócica que fueron vacunados con VAXNEUVANCE®.

## Seguridad con la Administración Concomitante de Vacuna contra Influenza

El perfil de seguridad de VAXNEUVANCE® al administrarse concomitantemente con vacuna inactivada contra influenza fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de VAXNEUVANCE®.

## Interacciones:

### Uso con Otras Vacunas

### Infantes y Niños Menores de 2 Años de edad

VAXNEUVANCE® puede administrarse concomitantemente con otras vacunas pediátricas de rutina.

### Niños y Adolescentes de 2 Hasta 17 Años de edad

No hay información sobre la administración concomitante de VAXNEUVANCE® con otras vacunas.

## Adultos

VAXNEUVANCE® concomitantemente con vacuna inactivada contra la influenza. No hay información sobre la administración concomitante de VAXNEUVANCE® con otras vacunas.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Uso con Terapias Inmunosupresoras

Las terapias inmunosupresoras, incluyendo irradiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos, corticosteroides, proteínas terapéuticas e inmunomoduladores dirigidos pueden reducir las respuestas inmunes a las vacunas.

Vía de administración: intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

### General

El esquema de vacunación de VAXNEUVANCE® debe basarse en las recomendaciones oficiales.

### Dosis

Administrar una dosis de 0.5 mL de VAXNEUVANCE® intramuscularmente.

### Método de Administración

Solo para uso intramuscular. No inyectar intravascularmente.

El lugar preferido para la inyección es la cara anterolateral del muslo en infantes o el músculo deltoide en la parte superior del brazo en niños y adultos. La vacuna no debe ser inyectada en el área glútea o áreas en donde pueda haber un tronco nervioso principal y/o un vaso sanguíneo.

### Pediatría

#### Esquema Rutinario de Vacunación para Infantes y Niños pequeños

**Esquema de 3 Dosis (Serie Primaria de Dos Dosis Seguida por una Dosis para Niños pequeños)**

El esquema de vacunación consiste en 3 dosis de VAXNEUVANCE®, administrando la primera tan pronto como se pueda entre las 6 y las 12 semanas de edad, y una segunda dosis administrada 8 semanas después. La tercera dosis debe administrarse aproximadamente entre los 11 y los 15 meses de edad.

**Esquema de 4 Dosis (Serie Primaria de Tres Dosis Seguida por una Dosis para Niños pequeños)**

El esquema de vacunación consiste en 4 dosis de VAXNEUVANCE®, administrando la primera tan pronto como se pueda entre las 6 y las 12 semanas de edad, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre las dosis de la serie primaria. La cuarta dosis debe administrarse aproximadamente entre los 11 y los 15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

### Infantes pretérmino

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los infantes pretérmino (<37 semanas de gestación al momento del nacimiento) deben recibir un esquema de 4 dosis (serie primaria de tres dosis seguidas por una dosis para niños pequeños) de VAXNEUVANCE®, administrando la primera dosis tan pronto como se pueda entre las 6 y las 12 semanas de edad, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre las dosis de la serie primaria. La cuarta dosis debe administrarse aproximadamente entre los 11 y los 15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

#### **Vacunación Previa con Otra Vacuna neumocócica Conjugada**

El esquema de vacunación puede completarse con VAXNEUVANCE® si se inició con otra vacuna neumocócica conjugada.

#### **Esquema de Vacunación “Catch-up” para Niños de 7 Meses Hasta 17 Años de edad**

Para niños de 7 meses hasta 17 años de edad que no han estado expuestos a una vacuna neumocócica o no han sido vacunados completamente o completaron un esquema de dosificación con vacunas neumocócicas conjugadas de menos serotipos, debe considerarse el siguiente esquema de catch-up:

##### **Infantes de 7 Hasta 11 meses de edad**

Tres dosis, administrando las primeras dos dosis con al menos 4 semanas de diferencia. La tercera dosis se administra después de los 12 meses de edad, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses.

##### **Niños de 12 Hasta 23 meses de edad**

Dos dosis, con un intervalo de 2 meses entre las dosis.

Niños y adolescentes de 2 Hasta 17 años de edad Una sola dosis.

Si previamente se administró una vacuna neumocócica conjugada, deben pasar al menos 2 meses antes de recibir VAXNEUVANCE.

##### **Adultos**

Una sola dosis.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20**

**En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.**

**Aprobado PGR versión 4.0 del producto Vaxneuvance. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

### **3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**

#### **3.2.1. MENQUADFI ®**

Expediente : 20201298  
Radicado : 20211077631 / 20221210214  
Fecha : 12/09/2022  
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Para una dosis de 0.5 mL

Polisacárido del grupo A de Neisseria meningitidis 10 microgramos  
Polisacárido del grupo C de Neisseria meningitidis 10 microgramos  
Polisacárido del grupo Y de Neisseria meningitidis 10 microgramos  
Polisacárido del grupo W de Neisseria meningitidis 10 microgramos  
1 Conjugado con proteína transportadora de toxoide tetánico 55 microgramos

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

MenQuadfi está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 12 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por Neisseria meningitidis de los serogrupos A, C, W e Y.

El uso de esta vacuna se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes ó tras la administración previa de esta vacuna o de una vacuna que contenga los mismos componentes.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

MenQuadfi no se debe administrar por vía subcutánea, intravascular o intradérmica.

Es una buena práctica clínica realizar una revisión de los antecedentes clínicos (especialmente con respecto a la vacunación previa y la posible aparición de reacciones adversas) y un examen clínico antes de proceder a la vacunación.

### Hipersensibilidad

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar disponible la supervisión y el tratamiento médico adecuados en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

### Enfermedad concomitante

Se debe posponer la vacunación en individuos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe dar lugar al aplazamiento de la vacunación.

### Síncope

El síncope (desfallecimiento) y otras reacciones relacionadas con la ansiedad pueden ocurrir después o incluso antes de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Deben existir procedimientos para prevenir caídas o lesiones y para el manejo del síncope.

### Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

MenQuadfi se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que contraindique la inyección intramuscular, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo de la administración.

### Protección

MenQuadfi solo protegerá frente a los grupos A, C, W e Y de Neisseria meningitidis. La vacuna no protegerá frente a ningún otro grupo de Neisseria meningitidis.

Como con cualquier vacuna, la vacunación con MenQuadfi puede no proteger a todos los sujetos vacunados.

Se ha notificado la disminución de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero frente al serogrupo A para otras vacunas meningocócicas cuadrivalentes cuando se utiliza el complemento humano en el ensayo (hSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No hay datos disponibles para MenQuadfi.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han observado títulos medios geométricos (GMT) más bajos de hSBA frente al serogrupo A después de administrar una dosis única de MenQuadfi a niños pequeños que habían recibido previamente la vacuna antimeningocócica conjugada del serogrupo C (MenC-CRM) durante la infancia. No obstante, las tasas de seroprotección fueron comparables entre los grupos de tratamiento. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Este aspecto podría tenerse en cuenta para los sujetos con alto riesgo de infección por MenA que hayan recibido la vacuna MenC- CRM en su primer año de vida.

#### Inmunodeficiencia

Cabe la posibilidad de que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o pacientes con inmunodeficiencia, no se obtenga una respuesta inmune adecuada. Las personas con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C5 o C3) y las personas que reciben tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupos A, C, W e Y, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con MenQuadfi. No se dispone de datos en pacientes inmunodeprimidos.

#### Inmunización frente al tétanos

La inmunización con la vacuna MenQuadfi no sustituye a la inmunización rutinaria frente al tétanos. La administración conjunta de MenQuadfi con una vacuna que contenga toxoide tetánico no perjudica la respuesta al toxoide tetánico ni afecta a la seguridad.

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "exento de sodio".

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de una dosis única de MenQuadfi en individuos de 12 meses de edad y mayores se evaluó en siete estudios pivotaes multicéntricos, aleatorizados y con control activo. En estos estudios, sujetos recibieron una dosis primaria (N=5.906) o una dosis de refuerzo (N=402) de MenQuadfi y se incluyeron en los análisis de seguridad. Estos incluyeron 1.389 niños pequeños de 12 a 23 meses de edad, 498 niños de 2 a 9 años, 2.289 adolescentes de 10 a 17 años, 1.684 adultos de 18 a 55 años, 199 adultos de edad avanzada de 56 a 64 años y 249 ancianos de 65 años en adelante. De estos, 392 adolescentes recibieron MenQuadfi coadministrado con Tdap y VPH, y 589 niños pequeños recibieron MenQuadfi coadministrado con MMR+V (N=189), DTaP-IPV-HB-Hib (N=200) o PCV-13 (N=200).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia dentro de los 7 días posteriores a la vacunación con una dosis única de MenQuadfi en monoterapia en niños pequeños de

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

12 a 23 meses de edad fueron irritabilidad (36,7%) y sensibilidad en el lugar de la inyección (30,6%) y en las edades de 2 años y mayores fueron dolor en el lugar de la inyección (38,7%) y mialgia (30,5%). Estas reacciones adversas fueron en su mayoría de intensidad leve o moderada.

Las tasas de reacciones adversas después de una dosis de refuerzo de MenQuadfi en adolescentes y adultos de al menos 15 años de edad fueron comparables a las observadas en adolescentes y adultos que recibieron una dosis primaria de MenQuadfi.

Las tasas de reacciones adversas en los 7 días posteriores a la vacunación entre los niños pequeños fueron comparables cuando se administró MMR+V de forma concomitante con o sin MenQuadfi, y cuando se administró DTaP-IPV-HB-Hib con o sin MenQuadfi. En general, las tasas de reacciones adversas fueron más altas en niños pequeños que recibieron PCV-13 administrada de forma concomitante con MenQuadfi (36,5%) que en los niños pequeños que recibieron PCV-13 sola (17,2%).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han identificado a partir de estudios clínicos realizados con MenQuadfi cuando se administró en monoterapia a sujetos de 2 años de edad y mayores. El perfil de seguridad observado en niños pequeños de 12 a 23 meses se presenta en la sección de población pediátrica.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes: ( $\geq 1/10$ );

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

Poco frecuentes: ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raras: ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );

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

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas tras la administración de MenQuadfi en ensayos clínicos en sujetos de 2 años de edad o mayores.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas
	Raras	Diarrea, dolor de estómago
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Urticaria, prurito, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Raras	Dolor en una extremidad

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Malestar
		Dolor en el lugar de inyección
	Frecuentes	Fiebre
		Hinchazón, eritema en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Fatiga
		Prurito, calor, hematomas, erupción en el lugar de la inyección
	Raras	Escalofríos, dolor axilar
		Induración en el lugar de inyección

### Población pediátrica

El perfil de seguridad de MenQuadfi en niños y adolescentes de 2 a 17 años fue generalmente comparable al de los adultos. El eritema y la hinchazón en el lugar de la inyección de MenQuadfi se notificaron con mayor frecuencia en niños de 2 a 9 años de edad (muy frecuente) que en los grupos de mayor edad.

En niños pequeños de 12 a 23 meses de edad se notificaron con mayor frecuencia que en los grupos de mayor edad el eritema y la hinchazón en el lugar de la inyección de MenQuadfi (muy frecuente), vómitos (frecuente) y diarrea (frecuente). Las siguientes reacciones adicionales, que se enumeran a continuación en la Tabla 2, se han notificado de forma muy frecuente o de forma frecuente después de la administración de MenQuadfi en niños pequeños durante los ensayos clínicos:

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas después de la administración de MenQuadfi en ensayos clínicos en sujetos de 12 a 23 meses.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Llanto anormal
		Sensibilidad/dolor, eritema, hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Fiebre
	Poco frecuentes	Prurito, induración, hematomas, erupción en el lugar de inyección

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Personas de edad avanzada

En general, dentro de los 7 días posteriores a la vacunación con una dosis única de MenQuadfi en adultos de edad avanzada ( $\geq 56$  años) y en adultos más jóvenes (18 a 55 años) se observaron las mismas reacciones en el lugar de inyección y reacciones adversas sistémicas, pero con menor frecuencia, excepto el prurito en el lugar de la inyección, que fue más frecuente (frecuente) en los adultos de edad avanzada. Estas reacciones adversas fueron en su mayoría de intensidad leve o moderada.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas través del sistema nacional de notificación.

En Colombia al Programa de Farmacovigilancia de Sanofi Pasteur S.A. ([farmacovigilancia.colombia@sanofi.com](mailto:farmacovigilancia.colombia@sanofi.com)).

## Interacciones:

### Uso con otras vacunas

En caso de administración concomitante, se deben usar lugares de inyección en miembros diferentes y con jeringas diferentes.

Para las edades de 12 a 23 meses, MenQuadfi se puede administrar de forma conjunta con la vacuna frente al sarampión, las paperas y la rubéola (MMR) y la vacuna frente a la varicela (V), las vacunas combinadas frente a la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (DTaP), incluyendo la combinación de DTaP con hepatitis B (VHB), poliovirus inactivado (IPV) o Haemophilus influenzae tipo b (Hib) como la vacuna DTaP-IPV-HB-Hib (Hib conjugado con toxoide tetánico) y la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13-valente (PCV-13).

Para las edades de 10 a 17 años, MenQuadfi se puede administrar de forma conjunta con la vacuna frente a la difteria, el tétanos, la tos ferina (componente acelular) (adsorbida, con contenido reducido de antígeno(s)) (Tdap) y la vacuna frente al virus del papiloma humano (recombinante, adsorbida) (VPH).

MenQuadfi se puede administrar de forma concomitante con PCV-13. Se han observado valores de GMT de hSBA más bajos el día 30 después de la administración de la dosis para el serogrupo A cuando se administran concomitantemente. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Como precaución en niños de 12 a 23 meses de edad con alto riesgo de enfermedad por serogrupo A, se podría considerar la administración de las vacunas MenQuadfi y PCV-13 por separado.

Los niños y adolescentes, de edades comprendidas entre 10 y 17 años, que no habían recibido la vacuna antimeningocócica con anterioridad tuvieron una respuesta no inferior

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

para el antígeno TP y respuestas de anticuerpos más bajas a la FHA, PRN y FIM cuando se administró la vacuna Tdap concomitantemente con MenQuadfi y VPH en comparación con la administración conjunta con la vacuna frente al VPH sola. Se desconocen las implicaciones clínicas de las respuestas al antígeno de la tos ferina, que han sido también observadas con las vacunas conjugadas antimeningocócicas tetravalentes existentes.

Las vacunas concomitantes siempre se deben administrar en lugares de inyección separados y preferiblemente contralaterales.

No se ha estudiado la administración concomitante de MenQuadfi y otras vacunas distintas a las anteriormente mencionadas.

Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

Cabe la posibilidad de que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor no se produzca una respuesta inmunitaria adecuada.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Inmunización primaria:

- Individuos a partir de 12 meses de edad: Una dosis única (0,5 ml).

Dosis de refuerzo:

- ✓ Se puede administrar una dosis única de 0,5 ml de MenQuadfi como dosis de refuerzo en aquellos sujetos que han recibido previamente una vacuna meningocócica que contenga los mismos serogrupos.
- ✓ No hay datos disponibles que indiquen la necesidad o el momento de una dosis de refuerzo de MenQuadfi.

Otra población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad e inmunogenicidad de MenQuadfi en individuos menores de 12 meses.

Forma de administración

La vacuna se administra mediante inyección intramuscular, preferiblemente en la región deltoidea o anterolateral del muslo dependiendo de la edad y masa muscular del receptor.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005498 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.2.8. SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia. con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 08 – 2022 allegado mediante radicado No. 20221210214
- Información para prescribir versión 08 – 2022 allegado mediante radicado No. 20221210214

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2022005498 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.2.8. SEMNNIMB, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

#### Composición:

Para una dosis de 0.5 mL

**Polisacárido del grupo A de Neisseria meningitidis 10 microgramos**  
**Polisacárido del grupo C de Neisseria meningitidis 10 microgramos**  
**Polisacárido del grupo Y de Neisseria meningitidis 10 microgramos**  
**Polisacárido del grupo W de Neisseria meningitidis 10 microgramos**  
**1Conjugado con proteína transportadora de toxoide tetánico 55 microgramos**

**Forma farmacéutica: Solución inyectable**

#### Indicaciones:

**MenQuadfi está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 12 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por Neisseria meningitidis de los serogrupos A, C, W e Y.**

**El uso de esta vacuna se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.**

#### Contraindicaciones:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes ó tras la administración previa de esta vacuna o de una vacuna que contenga los mismos componentes.**

**Precauciones y advertencias:**

#### **Trazabilidad**

**Para mejora la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.**

**MenQuadfi no se debe administrar por vía subcutánea, intravascular o intradérmica.**

**Es una buena práctica clínica realizar una revisión de los antecedentes clínicos (especialmente con respecto a la vacunación previa y la posible aparición de reacciones adversas) y un examen clínico antes de proceder a la vacunación.**

#### **Hipersensibilidad**

**Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar disponible la supervisión y el tratamiento médico adecuados en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.**

#### **Enfermedad concomitante**

**Se debe posponer la vacunación en individuos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe dar lugar al aplazamiento de la vacunación.**

#### **Síncope**

**El síncope (desfallecimiento) y otras reacciones relacionadas con la ansiedad pueden ocurrir después o incluso antes de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Deben existir procedimientos para prevenir caídas o lesiones y para el manejo del síncope.**

#### **Trombocitopenia y trastornos de la coagulación**

**MenQuadfi se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que contraindique la inyección intramuscular, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo de la administración.**

#### **Protección**

**MenQuadfi solo protegerá frente a los grupos A, C, W e Y de Neisseria meningitidis. La vacuna no protegerá frente a ningún otro grupo de Neisseria meningitidis.**

Como con cualquier vacuna, la vacunación con MenQuadfi puede no proteger a todos los sujetos vacunados.

Se ha notificado la disminución de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero frente al serogrupo A para otras vacunas meningocócicas cuadrivalentes cuando se utiliza el complemento humano en el ensayo (hSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No hay datos disponibles para MenQuadfi.

Se han observado títulos medios geométricos (GMT) más bajos de hSBA frente al serogrupo A después de administrar una dosis única de MenQuadfi a niños pequeños que habían recibido previamente la vacuna antimeningocócica conjugada del serogrupo C (MenC-CRM) durante la infancia. No obstante, las tasas de seroprotección fueron comparables entre los grupos de tratamiento. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Este aspecto podría tenerse en cuenta para los sujetos con alto riesgo de infección por MenA que hayan recibido la vacuna MenC- CRM en su primer año de vida.

#### Inmunodeficiencia

Cabe la posibilidad de que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o pacientes con inmunodeficiencia, no se obtenga una respuesta inmune adecuada. Las personas con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C5 o C3) y las personas que reciben tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por Neisseria meningitidis grupos A, C, W e Y, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con MenQuadfi. No se dispone de datos en pacientes inmunodeprimidos.

#### Inmunización frente al tétanos

La inmunización con la vacuna MenQuadfi no sustituye a la inmunización rutinaria frente al tétanos. La administración conjunta de MenQuadfi con una vacuna que contenga toxoide tetánico no perjudica la respuesta al toxoide tetánico ni afecta a la seguridad.

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente "exento de sodio".

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de una dosis única de MenQuadfi en individuos de 12 meses de edad y mayores se evaluó en siete estudios pivotaes multicéntricos, aleatorizados y con control activo. En estos estudios, sujetos recibieron una dosis primaria (N=5.906) o una dosis de refuerzo (N=402) de MenQuadfi y se incluyeron en los análisis de

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

seguridad. Estos incluyeron 1.389 niños pequeños de 12 a 23 meses de edad, 498 niños de 2 a 9 años, 2.289 adolescentes de 10 a 17 años, 1.684 adultos de 18 a 55 años, 199 adultos de edad avanzada de 56 a 64 años y 249 ancianos de 65 años en adelante. De estos, 392 adolescentes recibieron MenQuadfi coadministrado con Tdap y VPH, y 589 niños pequeños recibieron MenQuadfi coadministrado con MMR+V (N=189), DTaP-IPV-HB-Hib (N=200) o PCV-13 (N=200).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia dentro de los 7 días posteriores a la vacunación con una dosis única de MenQuadfi en monoterapia en niños pequeños de 12 a 23 meses de edad fueron irritabilidad (36,7%) y sensibilidad en el lugar de la inyección (30,6%) y en las edades de 2 años y mayores fueron dolor en el lugar de la inyección (38,7%) y mialgia (30,5%). Estas reacciones adversas fueron en su mayoría de intensidad leve o moderada.

Las tasas de reacciones adversas después de una dosis de refuerzo de MenQuadfi en adolescentes y adultos de al menos 15 años de edad fueron comparables a las observadas en adolescentes y adultos que recibieron una dosis primaria de MenQuadfi.

Las tasas de reacciones adversas en los 7 días posteriores a la vacunación entre los niños pequeños fueron comparables cuando se administró MMR+V de forma concomitante con o sin MenQuadfi, y cuando se administró DTaP-IPV-HB-Hib con o sin MenQuadfi. En general, las tasas de reacciones adversas fueron más altas en niños pequeños que recibieron PCV-13 administrada de forma concomitante con MenQuadfi (36,5%) que en los niños pequeños que recibieron PCV-13 sola (17,2%).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han identificado a partir de estudios clínicos realizados con MenQuadfi cuando se administró en monoterapia a sujetos de 2 años de edad y mayores. El perfil de seguridad observado en niños pequeños de 12 a 23 meses se presenta en la sección de población pediátrica.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

**Muy frecuentes:** ( $\geq 1/10$ );

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

**Poco frecuentes:** ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); **Raras:** ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );

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

**Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas tras la administración de MenQuadfi en ensayos clínicos en sujetos de 2 años de edad o mayores.**

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas
	Raras	Diarrea, dolor de estómago
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Urticaria, prurito, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Raras	Dolor en una extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Malestar
		Dolor en el lugar de inyección
	Frecuentes	Fiebre
		Hinchazón, eritema en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Fatiga
		Prurito, calor, hematomas, erupción en el lugar de la inyección
Raras	Escalofríos, dolor axilar	
	Induración en el lugar de inyección	

### Población pediátrica

El perfil de seguridad de MenQuadfi en niños y adolescentes de 2 a 17 años fue generalmente comparable al de los adultos. El eritema y la hinchazón en el lugar de la inyección de MenQuadfi se notificaron con mayor frecuencia en niños de 2 a 9 años de edad (muy frecuente) que en los grupos de mayor edad.

En niños pequeños de 12 a 23 meses de edad se notificaron con mayor frecuencia que en los grupos de mayor edad el eritema y la hinchazón en el lugar de la inyección de MenQuadfi (muy frecuente), vómitos (frecuente) y diarrea (frecuente). Las siguientes reacciones adicionales, que se enumeran a continuación en la Tabla 2, se han notificado de forma muy frecuente o de forma frecuente después de la administración de MenQuadfi en niños pequeños durante los ensayos clínicos:

**Tabla 2: Resumen de reacciones adversas después de la administración de MenQuadfi en ensayos clínicos en sujetos de 12 a 23 meses.**

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
	Poco frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Llanto anormal Sensibilidad/dolor, eritema, hinchazón en el lugar de inyección
	Frecuentes	Fiebre
	Poco frecuentes	Prurito, induración, hematomas, erupción en el lugar de inyección

### Personas de edad avanzada

En general, dentro de los 7 días posteriores a la vacunación con una dosis única de MenQuadfi en adultos de edad avanzada ( $\geq 56$  años) y en adultos más jóvenes (18 a 55 años) se observaron las mismas reacciones en el lugar de inyección y reacciones adversas sistémicas, pero con menor frecuencia, excepto el prurito en el lugar de la inyección, que fue más frecuente (frecuente) en los adultos de edad avanzada. Estas reacciones adversas fueron en su mayoría de intensidad leve o moderada.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas través del sistema nacional de notificación.

En Colombia al Programa de Farmacovigilancia de Sanofi Pasteur S.A. (farmacovigilancia.colombia@sanofi.com).

### Interacciones:

### Uso con otras vacunas

En caso de administración concomitante, se deben usar lugares de inyección en miembros diferentes y con jeringas diferentes.

Para las edades de 12 a 23 meses, MenQuadfi se puede administrar de forma conjunta con la vacuna frente al sarampión, las paperas y la rubéola (MMR) y la vacuna frente

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

a la varicela (V), las vacunas combinadas frente a la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (DTaP), incluyendo la combinación de DTaP con hepatitis B (VHB), poliovirus inactivado (IPV) o Haemophilus influenzae tipo b (Hib) como la vacuna DTaP-IPV-HB-Hib (Hib conjugado con toxoide tetánico) y la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13-valente (PCV-13).

Para las edades de 10 a 17 años, MenQuadfi se puede administrar de forma conjunta con la vacuna frente a la difteria, el tétanos, la tos ferina (componente acelular) (adsorbida, con contenido reducido de antígeno(s)) (Tdap) y la vacuna frente al virus del papiloma humano (recombinante, adsorbida) (VPH).

MenQuadfi se puede administrar de forma concomitante con PCV-13. Se han observado valores de GMT de hSBA más bajos el día 30 después de la administración de la dosis para el serogrupo A cuando se administran concomitantemente. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Como precaución en niños de 12 a 23 meses de edad con alto riesgo de enfermedad por serogrupo A, se podría considerar la administración de las vacunas MenQuadfi y PCV-13 por separado.

Los niños y adolescentes, de edades comprendidas entre 10 y 17 años, que no habían recibido la vacuna antimeningocócica con anterioridad tuvieron una respuesta no inferior para el antígeno TP y respuestas de anticuerpos más bajas a la FHA, PRN y FIM cuando se administró la vacuna Tdap concomitantemente con MenQuadfi y VPH en comparación con la administración conjunta con la vacuna frente al VPH sola. Se desconocen las implicaciones clínicas de las respuestas al antígeno de la tos ferina, que han sido también observadas con las vacunas conjugadas antimeningocócicas tetravalentes existentes.

Las vacunas concomitantes siempre se deben administrar en lugares de inyección separados y preferiblemente contralaterales.

No se ha estudiado la administración concomitante de MenQuadfi y otras vacunas distintas a las anteriormente mencionadas.

**Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos**

Cabe la posibilidad de que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor no se produzca una respuesta inmunitaria adecuada.

**Vía de administración: Intramuscular**

**Dosificación y Grupo etario:**

**Posología**

**Inmunización primaria:**

- Individuos a partir de 12 meses de edad: Una dosis única (0,5 ml).

**Dosis de refuerzo:**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- ✓ **Se puede administrar una dosis única de 0,5 ml de MenQuadfi como dosis de refuerzo en aquellos sujetos que han recibido previamente una vacuna meningocócica que contenga los mismos serogrupos.**
- ✓ **No hay datos disponibles que indiquen la necesidad o el momento de una dosis de refuerzo de MenQuadfi.**

#### **Otra población pediátrica**

**Todavía no se ha establecido la seguridad e inmunogenicidad de MenQuadfi en individuos menores de 12 meses.**

#### **Forma de administración**

**La vacuna se administra mediante inyección intramuscular, preferiblemente en la región deltoidea o anterolateral del muslo dependiendo de la edad y masa muscular del receptor.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20**

**La Sala recomienda aprobar el Inserto versión 08 – 2022 allegado mediante radicado No. 20221210214 y la Información para prescribir versión 08 – 2022 allegado mediante radicado No. 20221210214**

**Aprobado PGR versión 1.0 del producto MenQuadfi. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto**

**Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

#### **3.2.2. HUTOX inj**

Expediente : 20238421  
Radicado : 20221218000  
Fecha : 21/09/2022  
Interesado : Refimax S.A.S.

#### **Composición:**

**Cada vial contiene 100 unidades Toxina botulínica\* tipo A.  
\* de Clostridium botulinum**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Trastornos de la piel y apéndices cutáneos:

Mejora temporal en la apariencia de líneas verticales moderadas a severas entre las cejas que se observan en el ceño máximo (líneas glabellares) cuando la gravedad de las líneas faciales tiene un impacto importante en pacientes adultos.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a alguno de los excipientes incluidos en - presencia de (s) de inyección propuesto(s).

Precauciones y advertencias:

No se deben exceder las dosis y frecuencias de administración recomendadas de HUTOX debido posibilidad de sobredosis, debilidad muscular exagerada, propagación a distancia de la toxina y formación de anticuerpos neutralizantes. Dosificación inicial en el tratamiento Los pacientes sin tratamiento previo deben comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica. Los prescriptores y los pacientes deben ser conscientes de que pueden producirse efectos secundarios a pesar de que las inyecciones anteriores hayan sido bien toleradas. Por lo tanto, se debe tener precaución en la ocasión de cada administración.

Se han informado efectos secundarios relacionados con la diseminación de la toxina lejos del sitio de administración en otros productos de toxina botulínica, que a veces resultaron en la muerte, que en algunos casos se asoció con disfagia, neumonía y/o debilidad significativa.

Los síntomas son consistentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica y se han informado horas o semanas después de la inyección. El riesgo de síntomas es probablemente mayor en pacientes que tienen condiciones subyacentes y comorbilidades que los predispondrían a estos síntomas, incluidos niños y adultos tratados por espasticidad, y que son tratados con dosis altas.

Los pacientes tratados con dosis terapéuticas también pueden experimentar un aumento en la debilidad muscular exagerado.

Los pacientes ancianos y debilitados deben ser tratados con precaución. En general, los estudios clínicos de HUTOX no se evaluaron en menores de 18 años ni en mayores de 66 años.

También se ha informado disfagia en otros productos de toxina botulínica después de la inyección en sitios distintos de la musculatura cervical.

HUTOX solo debe usarse con extrema precaución y bajo estrecha supervisión en pacientes con evidencia subclínica o clínica de transmisión neuromuscular defectuosa, p. miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton en pacientes con motor periférico enfermedades

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

neuropáticas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora) y en pacientes con trastornos neurológicos subyacentes. Dichos pacientes pueden tener una mayor sensibilidad a agentes como HUTOX, incluso a dosis terapéuticas, lo que puede resultar en debilidad muscular excesiva y un mayor riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos que incluyen disfagia severa y compromiso respiratorio.

El producto de toxina botulínica debe usarse bajo la supervisión de un especialista en estos pacientes y solo debe utilizarse si se considera que el beneficio del tratamiento supera el riesgo. Los pacientes con antecedentes de disfagia y aspiración deben ser tratados con extrema precaución.

Se debe advertir a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata si surgen trastornos de la deglución, del habla o respiratorios.

Rara vez se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas en productos de toxina botulínica, como anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Si se produce una reacción de este tipo, se debe continuar con la inyección de HUTOX. Suspenderse e instaurarse inmediatamente el tratamiento médico adecuado, como la epinefrina.

Al igual que con cualquier inyección, se pueden producir lesiones relacionadas con el procedimiento. Una inyección puede provocar infección localizada, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón, eritema y/o sangrado/moretos. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja pueden dar lugar a respuestas vasovagales, p. síncope, hipotensión, etc.

Se debe tener precaución cuando se usa HUTOX en presencia de inflamación en los sitios de inyección propuestos o cuando hay debilidad o atrofia excesivas en el músculo objetivo. También se debe tener precaución cuando se utiliza HUTOX para el tratamiento de pacientes con enfermedades neuropáticas motoras periféricas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía motora).

Ha habido informes de eventos adversos luego de la administración de toxina botulínica que involucran el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con desenlaces fatales. Algunos de estos pacientes tenían factores de riesgo que incluyen enfermedad cardiovascular preexistente.

La formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina botulínica tipo A puede reducir la eficacia del tratamiento con HUTOX al inactivar la actividad biológica de la toxina.

Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de HUTOX a intervalos más frecuentes o a dosis más altas pueden conducir a una mayor incidencia de formación de anticuerpos. Cuando sea apropiado, el potencial de formación de anticuerpos puede minimizarse inyectando la dosis efectiva más baja administrada en los intervalos clínicamente más largos entre inyecciones.

Las fluctuaciones clínicas durante el uso repetido de HUTOX (al igual que con todas las toxinas botulínicas) pueden ser el resultado de diferentes procedimientos de reconstitución del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y valores de potencia ligeramente diferente por el método de prueba biológico utilizado.

#### Reacciones adversas:

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos se define de la siguiente manera:

Muy común ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raro ( $< 1/10.000$ ).

Entre las reacciones comúnmente presentadas se encontraron nasofaringitis, cistitis, influenza, foliculitis, gastroenteritis, gingivitis, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, dolor de muelas, migraña, tos e hiperventilación.

Entre las reacciones raramente frecuentadas se encontraron aumento de transaminasa, glucosuria, artralgia, esteatosis hepática, hepatitis aguda, aumento de glucosa en sangre, prurito en el sitio de inyección, dermatitis alérgica y palpitaciones.

System Organ Class	Preferred Term	Frequency
Infections and infestations	Nasopharyngitis, Cystitis, Influenza, Folliculitis, Gastroenteritis	Common
Gastrointestinal disorders	Noninfective gingivitis, Abdominal pain upper, Gastroesophageal reflux disease, Toothache	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Uncommon
Investigations	Glucose urine present, Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, Blood glucose increased	Uncommon
Nervous system disorders	Head discomfort, Migraine	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough, Hyperventilation	Common
Hepatobiliary disorders,	Hepatic steatosis, Hepatitis acute	Uncommon
Cardiac disorders	Palpitations	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Dermatitis allergic	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Injection site pruritus	Uncommon

#### Interacciones:

Teóricamente, el efecto de la toxina botulínica puede verse potenciado por antibióticos aminoglucósidos o spectinomina, u otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (p. ej., agentes bloqueantes neuromusculares). Se desconoce el efecto de administrar diferentes serotipos de neurotoxina botulínica al mismo tiempo o con varios meses de diferencia.

La debilidad neuromuscular excesiva puede verse exacerbada por la administración de otra toxina botulínica antes de la resolución de los efectos de una toxina botulínica administrada previamente.

No se han realizado estudios de interacción.  
No se han informado interacciones de importancia clínica.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.  
Las dosis recomendadas en Unidades son diferentes a las de otros preparados de toxina botulínica.

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221218000
- IPP allegado mediante radicado No. 20221218000

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica, inserto e IPP allegados mediante radicado No. 20221218000 para el producto HUTOX inj, principio activo Toxina botulínica tipo A de Clostridium botulinum, en la indicación: “Trastornos de la piel y apéndices cutáneos: mejora temporal en la apariencia de líneas verticales moderadas a severas entre las cejas que se observan en el ceño máximo (líneas glabellares) cuando la gravedad de las líneas faciales tiene un impacto importante en pacientes adultos”.

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega el Estudio HLX02-BC01: ensayo clínico de fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, paralelo controlado con activo de no inferioridad, para comparar la eficacia y seguridad de Hutox® versus Botox® en sujetos con líneas glabellares moderadas o severas. La duración del estudio fue de 6 meses. El criterio principal de eficacia fue la tasa de mejora (%) de las arrugas glabellares, al fruncir el ceño a la semana 4 definida como un cambio en la escala de arrugas faciales (Facial wrinkle scale - FWS) a 0 o 1.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el conjunto de análisis completo (FAS por sus siglas en inglés), las tasas de mejora de las líneas glabulares fueron del 90,15% (119/132 sujetos) en el grupo de prueba y del 92,31% (120/130 sujetos) en el grupo de control. La diferencia en las tasas de mejora entre el grupo de prueba y el grupo de control fue -2,16 % [IC 95 % bilateral (-9,00 a 4,69)].

En el análisis por protocolo (PPS por sus siglas en inglés), las tasas de mejora de las líneas glabulares fueron del 92,00 % (115/125 sujetos) en el grupo de prueba y del 93,55 % (116/124 sujetos) en el grupo control, y la diferencia en las tasas de mejora entre el grupo de prueba y el grupo control fue -1,55% [IC 95 % bilateral (-7,98 a 4,88)], lo que indica un resultado similar al FAS.

La diferencia en las tasas de mejora entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa en la Semana 16.

La incidencia de eventos adversos asociados al tratamiento (TEAE) fue del 18,52 % (25/135 sujetos, 31 casos) en el grupo de prueba y del 21,97 % (29/132 sujetos, 32 casos) en el grupo de control. De acuerdo con la clasificación por grupos y sistemas (SOC), los eventos adversos que ocurrieron en  $\geq 2$  % en el grupo de prueba: infecciones ocurrieron en el 8,89% (12/135 sujetos, 13 casos), trastornos gastrointestinales en el 2,96% (4/135 sujetos, 4 casos), investigaciones en 2,22% (3/135 sujetos, 5 casos).

Analizada la información, la Sala solicita:

Corregir la Justificación de la vía seleccionada y producto comparador, ya que la registrada corresponde a un producto diferente (Tuzucip® - Trastuzumab).

Se solicita al interesado la traducción al español de los documentos en coreano enviados, de acuerdo con lo definido en el parágrafo 2 del artículo 31 del Decreto 677 de 1995 y del artículo 251 de la Ley 1564 de 2012.

Así mismo, una vez revisada la información allegada se requiere allegar el PSUR vigente.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.2.3. VESICULTURE®

Expediente : 20210672  
Radicado : 20211181435 / 20221226145  
Fecha : 27/09/2022  
Interesado : Next Pharma Sourcing SAS

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Composición:

Cada vial contiene 30 mg de Mycobacterium bovis BCG (Bacilo de Calmette- Guérin), Cepa Danesa 1331, Viva Atenuada

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para Reconstituir a suspensión. Para instilación Intravesical

#### Indicaciones:

Para el tratamiento del carcinoma urotelial "in situ" de vejiga y como terapia adyuvante después de Resección Transuretral de tumores papilares superficiales primarios o recidivantes confinados a la mucosa vesical (Estado Ta-T1). La inmunoterapia con BCG intravesical ha mostrado disminuir la recurrencia y prevenir la progresión.

#### Contraindicaciones:

Para la instilación intravesical en el carcinoma in situ de la vejiga no debe ser usado en los siguientes casos:

- Respuesta inmune comprometida sin consideración de que esta discapacidad sea congénita o causada por la enfermedad, medicamento u otras terapias.
- Serología positiva de VIH.
- Embarazo y lactancia. La seguridad del modo de la terapia en mujeres embarazadas, madres lactantes y niños no ha sido evaluada.
- Una reacción positiva a tuberculina junto con la evidencia clínica de la tuberculosis activa existente. o Infecciones de las vías urinarias: El tratamiento debe diferirse hasta que el cultivo de orina sea negativo y se descontinúe la terapia con antibióticos.
- Trauma de la vejiga o la uretra.
- Paciente con fiebre, precisa de una evaluación cuidadosa antes de que se inicie la terapia.
- o Tratamiento en curso con agentes anti-tuberculosos.

#### Precauciones y advertencias:

##### Precauciones:

VesiCulture se debe utilizar únicamente para instilación vesical. NO debe ser administrada por ninguna otra vía. El producto NO debe ser utilizado para la inmunización.

o La preparación contiene micobacterias vivas atenuadas (BCG) y debe ser manipulada con la técnica aséptica. Todos los equipos, materiales, y recipientes que entren en contacto con BCG deben manipularse con cuidado y deben ser desinfectados y/o desechados como material de riesgo biológico.

El paciente debe orinar durante las 6 horas después de la instilación y la orina también tiene que ser desechada de manera adecuada.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Advertencias:

Esta preparación NO debe ser usada como una vacuna contra la tuberculosis. Consulte a su médico o enfermero antes de recibir tratamiento con VesiCulture, ya que se requiere especial precaución en los siguientes casos:

- si presenta infección de las vías urinarias; Se debe interrumpir el tratamiento hasta que se obtenga un resultado negativo en el análisis de orina y se haya interrumpido el tratamiento con medicamentos para infecciones bacterianas.
- Si observa sangre en la orina o cualquier otro signo de daño en las vías urinarias; Se debe posponer el tratamiento con VesiCulture hasta que se haya resuelto el daño en las vías urinarias.

Además, tenga en cuenta lo siguiente:

- se puede presentar infección de implantes y trasplantes después del tratamiento con VesiCulture;
- se puede producir dolor e hinchazón articular, especialmente en pacientes con tipo de tejido HLA-B27;
- lávese las manos y la zona genital después de orinar, especialmente la primera vez después de haber recibido VesiCulture;
- durante el tratamiento con VesiCulture, evite el contacto con personas cuyo sistema inmunológico se haya debilitado, como:
  - personas con infección por VIH;
  - personas que reciben medicamentos para tratar el cáncer o radioterapia.
- utilice condón durante las relaciones sexuales durante la primera semana después de la irrigación vesical para proteger a su pareja.

Niños y adolescentes menores de 18 años

No se recomienda el uso de VesiCulture en este grupo etario.

#### Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentarán.

Comuníquese inmediatamente con su médico o con un centro de emergencias si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios graves después del tratamiento:

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- Infecciones por Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los posibles síntomas incluyen:

- malestar con fiebre y tos;
- pérdida de peso debido a infección pulmonar;
- coloración amarilla en la piel o en la parte blanca de los ojos debido a inflamación hepática;
- palidez y fatiga debido a la falta de glóbulos rojos.

Efectos secundarios no graves

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- micción frecuente con poca producción de orina
- micción imperiosa
- sangre en la orina
- micción dolorosa y difícil
- inflamación de la vejiga
- náuseas
- síntomas similares a los de la gripe, como fiebre baja a moderada, malestar, dolor muscular
- malestar

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- inflamación del revestimiento secretor de moco de la vejiga
- erupción cutánea
- inflamación articular, dolor articular
- fiebre superior a 39 °C
- inflamación del epidídimo, una estructura curva situada en la parte posterior del testículo

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- dificultad para orinar debido al estrechamiento temporal de la uretra
- fiebre, hinchazón, dolor y sensibilidad a la palpación en el escroto debido a la inflamación de los testículos
- secreción de la uretra, dolor detrás del hueso púbico, escozor durante la micción debido a la inflamación de la próstata

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- micción frecuente de bajo volumen debido a la contracción de la vejiga

Reporte de efectos secundarios

Si presenta algún efecto secundario, consulte a su médico o enfermero. Esto incluye posibles efectos secundarios no listados este inserto. También puede reportar los efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de reporte. Al reportar los efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Otros medicamentos y VesiCulture

Es sensible a la mayoría de los antibióticos especialmente a medicamentos antituberculosos como la Estreptomina, Isoniazida, Etambutol, Rifampicina y PAS (Acido Para-Amino Salicílico).

Se desconoce si ocurren interacciones durante la instilación intravesical de Vesiculture® o si las interacciones resultan en la reducción clínicamente pertinente de la actividad multiplicadora de Vesiculture®. Por lo tanto, no está claro si la actividad de Vesiculture® queda influida por la terapia concomitante con antibióticos. Si un paciente recibe tratamiento con antibióticos, entonces se debe postergar la instilación intravesical hasta después de su terminación. No se han realizado estudios sobre la interacción con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tomar otros medicamentos. En especial, informe a su médico sobre los siguientes medicamentos, ya que pueden reducir el efecto terapéutico de VesiCulture:

- medicamentos para tratar infecciones bacterianas;
- medicamentos que reducen la actividad del sistema inmunológico;
- medicamentos que podrían dañar la médula ósea, denominados medicamentos mielosupresores;
- radioterapia.

No se recomienda el uso de estos medicamentos y terapias durante el tratamiento con VesiCulture

Vía de administración: Intravesical

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es 4 viales (120 mg), correspondiente aproximadamente  $8 \times 10^8$  UFC, para todas las indicaciones

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. 2022004964 emitido mediante Acta N.º 02 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión allegado mediante radicado No. 20221226145

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211181435 / 20221226145 el interesado presenta

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respuesta al Auto No. 2022004964 emitido mediante Acta N.º 02 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.2.3, relacionado con aprobación de evaluación farmacológica e inserto versión allegado mediante radicado No. 20221226145 para el medicamento Vesiculture® en la indicación “tratamiento del carcinoma urotelial "in situ" de vejiga y como terapia adyuvante después de Resección Transuretral de tumores papilares superficiales primarios o recidivantes confinados a la mucosa vesical (Estado Ta-T1). La inmunoterapia con BCG intravesical ha mostrado disminuir la recurrencia y prevenir la progresión”, en el que se hicieron requerimientos de calidad. El interesado da respuesta satisfactoria a los requerimientos de calidad y PGR, por lo cual, la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado con la siguiente información:

#### Composición:

Cada vial contiene 30 mg de Mycobacterium bovis BCG (Bacilo de Calmette- Guérin), Cepa Danesa 1331, Viva Atenuada

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para Reconstituir a suspensión. Para instilación Intravesical

#### Indicaciones:

Para el tratamiento del carcinoma urotelial "in situ" de vejiga y como terapia adyuvante después de Resección Transuretral de tumores papilares superficiales primarios o recidivantes confinados a la mucosa vesical (Estado Ta-T1).

En concordancia con la definición de indicaciones: Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento establecidas en el Artículo 2 del Decreto 677 de 1995, la Sala considera que las indicaciones deben orientarse a precisar las características de los pacientes que pueden beneficiarse del medicamento. Así mismo, la Sala considera que la información obtenida sobre efectos terapéutico, riesgos y magnitudes de los mismos es información importante que debe estar en el apartado en que se describan los estudios clínicos.

#### Contraindicaciones:

Para la instilación intravesical en el carcinoma in situ de la vejiga no debe ser usado en los siguientes casos:

- Respuesta inmune comprometida sin consideración de que esta discapacidad sea congénita o causada por la enfermedad, medicamento u otras terapias.
- Serología positiva de VIH.
- Embarazo y lactancia. La seguridad del modo de la terapia en mujeres embarazadas, madres lactantes y niños no ha sido evaluada.
- Una reacción positiva a tuberculina junto con la evidencia clínica de la tuberculosis activa existente. o Infecciones de las vías urinarias: El tratamiento debe diferirse hasta que el cultivo de orina sea negativo y se descontinúe la terapia con antibióticos.
- Trauma de la vejiga o la uretra.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Paciente con fiebre, precisa de una evaluación cuidadosa antes de que se inicie la terapia. o Tratamiento en curso con agentes anti-tuberculosos.**

#### **Precauciones y advertencias:**

#### **Precauciones:**

**VesiCulture se debe utilizar únicamente para instilación vesical. NO debe ser administrada por ninguna otra vía. El producto NO debe ser utilizado para la inmunización.**

**o La preparación contiene micobacterias vivas atenuadas (BCG) y debe ser manipulada con la técnica aséptica. Todos los equipos, materiales, y recipientes que entren en contacto con BCG deben manipularse con cuidado y deben ser desinfectados y/o desechados como material de riesgo biológico.**

**El paciente debe orinar durante las 6 horas después de la instilación y la orina también tiene que ser desechada de manera adecuada.**

#### **Advertencias:**

**Esta preparación NO debe ser usada como una vacuna contra la tuberculosis.**

**Consulte a su médico o enfermero antes de recibir tratamiento con VesiCulture, ya que se requiere especial precaución en los siguientes casos:**

- **si presenta infección de las vías urinarias; Se debe interrumpir el tratamiento hasta que se obtenga un resultado negativo en el análisis de orina y se haya interrumpido el tratamiento con medicamentos para infecciones bacterianas.**

- **Si observa sangre en la orina o cualquier otro signo de daño en las vías urinarias; Se debe posponer el tratamiento con VesiCulture hasta que se haya resuelto el daño en las vías urinarias.**

**Además, tenga en cuenta lo siguiente:**

- **se puede presentar infección de implantes y trasplantes después del tratamiento con VesiCulture;**

- **se puede producir dolor e hinchazón articular, especialmente en pacientes con tipo de tejido HLA-B27;**

- **lávase las manos y la zona genital después de orinar, especialmente la primera vez después de haber recibido VesiCulture;**

- **durante el tratamiento con VesiCulture, evite el contacto con personas cuyo sistema inmunológico se haya debilitado, como:**

- **personas con infección por VIH;**

- **personas que reciben medicamentos para tratar el cáncer o radioterapia.**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- utilice condón durante las relaciones sexuales durante la primera semana después de la irrigación vesical para proteger a su pareja.

**Niños y adolescentes menores de 18 años**

**No se recomienda el uso de VesiCulture en este grupo etario.**

**Reacciones adversas:**

**Como ocurre con todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentarán.**

**Comuníquese inmediatamente con su médico o con un centro de emergencias si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios graves después del tratamiento:**

**Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas**

- **Infecciones por Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)**

**Los posibles síntomas incluyen:**

- malestar con fiebre y tos;
- pérdida de peso debido a infección pulmonar;
- coloración amarilla en la piel o en la parte blanca de los ojos debido a inflamación hepática;
- palidez y fatiga debido a la falta de glóbulos rojos.

**Efectos secundarios no graves**

**Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas**

- micción frecuente con poca producción de orina
- micción imperiosa
- sangre en la orina
- micción dolorosa y difícil
- inflamación de la vejiga
- náuseas
- síntomas similares a los de la gripe, como fiebre baja a moderada, malestar, dolor muscular
- malestar

**Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas**

- inflamación del revestimiento secretor de moco de la vejiga
- erupción cutánea
- inflamación articular, dolor articular
- fiebre superior a 39 °C
- inflamación del epidídimo, una estructura curva situada en la parte posterior del testículo

**Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas**

- dificultad para orinar debido al estrechamiento temporal de la uretra
- fiebre, hinchazón, dolor y sensibilidad a la palpación en el escroto debido a la inflamación de los testículos
- secreción de la uretra, dolor detrás del hueso púbico, escozor durante la micción debido a la inflamación de la próstata

**Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas**

- micción frecuente de bajo volumen debido a la contracción de la vejiga

#### **Reporte de efectos secundarios**

Si presenta algún efecto secundario, consulte a su médico o enfermero. Esto incluye posibles efectos secundarios no listados este inserto. También puede reportar los efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de reporte. Al reportar los efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **Interacciones:**

#### **Otros medicamentos y VesiCulture**

Es sensible a la mayoría de los antibióticos especialmente a medicamentos antituberculosos como la Estreptomina, Isoniazida, Etambutol, Rifampicina y PAS (Acido Para-Amino Salicílico).

Se desconoce si ocurren interacciones durante la instilación intravesical de VesiCulture® o si las interacciones resultan en la reducción clínicamente pertinente de la actividad multiplicadora de VesiCulture®. Por lo tanto, no está claro si la actividad de VesiCulture® queda influida por la terapia concomitante con antibióticos. Si un paciente recibe tratamiento con antibióticos, entonces se debe postergar la instilación intravesical hasta después de su terminación. No se han realizado estudios sobre la interacción con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tomar otros medicamentos. En especial, informe a su médico sobre los siguientes medicamentos, ya que pueden reducir el efecto terapéutico de VesiCulture:

- medicamentos para tratar infecciones bacterianas;
- medicamentos que reducen la actividad del sistema inmunológico;
- medicamentos que podrían dañar la médula ósea, denominados medicamentos mielosupresores;
- radioterapia.

No se recomienda el uso de estos medicamentos y terapias durante el tratamiento con VesiCulture

#### **Vía de administración: Intravesical**

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Dosificación y Grupo etario:**

**La dosis recomendada es 4 viales (120 mg), correspondiente aproximadamente 8 x 10\*8 UFC, para todas las indicaciones**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**El inserto debe ajustarse al presente concepto**

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

**Aprobado PGR versión 0.1 del producto VESICULTURE. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

**3.2.4. PAMERA JERINGA PRELLENADA 40MG/0,8ML**

Expediente : 20178300  
Radicado : 20201058796 / 20221172148  
Fecha : 03/08/2022  
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S

Composición:  
Cada 0.8 ml contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a intensa. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos.

Artritis idiopática juvenil

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a intensa en pacientes de 2 años de edad o mayores. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Artritis psoriásica

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con otros DMARD no biológicos.

### Espondilitis anquilosante

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

### Enfermedad de Crohn en la población adulta

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir la remisión clínica en estos pacientes si también han dejado de responder al infliximab o son intolerantes a dicho fármaco.

### Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a corticosteroides o a inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato.

### Colitis ulcerosa

Adalimumab está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa, de moderada a intensa, que han tenido una respuesta inadecuada a los inmunosupresores como corticosteroides, azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP). No se ha establecido la efectividad de Adalimumab en pacientes que han dejado de responder a los bloqueadores del TNF o que no los toleran.

### Psoriasis en placas

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a intensa que sean candidatos para recibir terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean menos apropiadas desde el punto de vista médico. Adalimumab debe administrarse únicamente a pacientes que vayan a ser vigilados atentamente y que tengan visitas de seguimiento periódicas con un médico.

### Hidradenitis supurativa

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la Hidradenitis supurativa de moderada a intensa en pacientes de 12 años de edad y mayores.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Uveítis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis intermedia, la uveítis posterior y la panuveítis no infecciosas en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes  
Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas  
Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV)

### Precauciones y advertencias:

#### Infecciones graves

Los pacientes tratados con Adalimumab corren un mayor riesgo de presentar infecciones graves que afecten diversos lugares, sistemas, aparatos y órganos y que podrían dar lugar a la hospitalización o a la muerte. Se ha informado de infecciones oportunistas causadas por bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus, parásitos u otros patógenos oportunistas, como aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis en pacientes tratados con bloqueadores del TNF. A menudo los pacientes han presentado una patología diseminada en vez de localizada.

El uso concomitante de un bloqueador del TNF y abatacept o anakinra estuvo asociado a un mayor riesgo de infecciones graves en pacientes con artritis reumatoide (AR); por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Adalimumab y estos productos biológicos en el tratamiento de pacientes con AR.

No debe iniciarse el tratamiento con Adalimumab en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Los pacientes mayores de 65 años de edad, los que tienen comorbilidades y/o los que toman inmunosupresores concomitantes (tales como corticosteroides o metotrexato) pueden correr un mayor riesgo de contraer infecciones. Considere los riesgos y los beneficios antes de iniciar el tratamiento en pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que hayan estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de una infección oportunista;
- que hayan vivido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis; o
- con enfermedades subyacentes que los puedan predisponer a infecciones.

#### Tuberculosis

Se han comunicado casos de reactivación de la tuberculosis y de nuevas infecciones por tuberculosis en pacientes que reciben Adalimumab, incluidos los pacientes que han recibido

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento previo para la tuberculosis activa o latente. Los informes incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Evalúe a los pacientes para detectar factores de riesgo de la tuberculosis y para detectar una infección latente antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab y periódicamente durante el mismo.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección por tuberculosis latente antes de la terapia con agentes bloqueadores del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. Antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab, evalúe si se necesita un tratamiento para la tuberculosis latente; y considere una induración  $\geq 5$  mm como resultado positivo de la prueba de sensibilidad a la tuberculina, aun cuando el paciente haya recibido previamente la vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Considere el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa para quienes no se pueda confirmar un tratamiento adecuado y en pacientes con resultado negativo en la prueba de tuberculosis latente pero que presenten factores de riesgo para una infección por tuberculosis. A pesar del tratamiento profiláctico para la tuberculosis, se han presentado casos de reactivación de la tuberculosis en pacientes tratados con Adalimumab. Se recomienda la consulta con un médico especialista en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar a decidir si es apropiado iniciar una terapia antituberculosa para un paciente en particular.

Considere seriamente la posibilidad de tuberculosis en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten una nueva infección durante el tratamiento con Adalimumab, especialmente en pacientes que hayan viajado anterior o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis o que hayan estado en contacto cercano con una persona que tenía tuberculosis activa.

### Vigilancia

Vigile atentamente a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Adalimumab, incluido el desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado en la prueba para detectar infección por tuberculosis latente haya sido negativo antes de iniciar la terapia. Las pruebas para detectar la infección por tuberculosis latente también pueden dar falsos negativos durante el tratamiento con Adalimumab.

Suspenda la administración de Adalimumab si el paciente contrae una infección grave o septicemia. En el caso de que un paciente contraiga una nueva infección durante el tratamiento con Adalimumab, vigílelo atentamente, realice de inmediato un estudio diagnóstico completo apropiado para un paciente inmunodeprimido e inicie la terapia antimicrobiana apropiada.

### Infecciones micóticas invasivas

Si los pacientes presentan una enfermedad sistémica grave y viven en o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, considere una infección micótica invasiva en el diagnóstico diferencial. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Considere un tratamiento empírico antimicótico adecuado, teniendo en cuenta el riesgo de infecciones micóticas graves y los riesgos del tratamiento antimicótico, mientras se realiza un estudio diagnóstico. Para ayudar en el tratamiento de dichos pacientes, considere realizar una consulta a un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones micóticas invasivas.

### Neoplasias malignas

Considere los riesgos y beneficios de un tratamiento con bloqueadores del TNF que incluya Adalimumab antes de iniciar la terapia en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea cáncer de piel no melanoma (NMSC) tratado con éxito o al considerar la continuación del bloqueador del TNF en pacientes que presentan una neoplasia maligna.

### Neoplasias malignas en adultos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de algunos bloqueadores del TNF, entre ellos Adalimumab, se observaron más casos de neoplasias malignas en pacientes adultos tratados con bloqueadores del TNF que en pacientes adultos tratados con el control. Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP), espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), psoriasis en placas (PP), Hidradenitis supurativa (HS) y uveítis (UV), se observaron otras neoplasias malignas, además del cáncer de piel de tipo no melanoma (de células basales y de células escamosas), en un índice (intervalo de confianza del 95%) de 0.7 (0.48, 1.03) cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab, frente a un índice de 0.7 (0.41, 1.17) cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control (mediana de duración del tratamiento de 4 meses para los pacientes tratados con Adalimumab y 4 meses para los pacientes tratados con control). En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados de Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, las neoplasias malignas que se observaron con mayor frecuencia, además de los linfomas y del NMSC, fueron el cáncer de mama, colon, próstata, pulmón y el melanoma. Estas neoplasias malignas en pacientes tratados con Adalimumab en las partes controladas y no controladas de los estudios fueron similares en cuanto a tipo y número a lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada para edad, género y raza).

En ensayos controlados de otros bloqueadores del TNF en pacientes adultos con mayor riesgo de padecer neoplasias malignas (es decir, en pacientes con EPOC con antecedentes significativos como fumadores y pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con ciclofosfamida), hubo una mayor proporción de neoplasias malignas en el grupo de los pacientes tratados con el bloqueador del TNF en comparación con el grupo de control.

### Cáncer de piel no melanoma

Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice (intervalo de confianza del 95%) del NMSC fue de 0.8 (0.52, 1.09) cada 100 años-paciente entre pacientes tratados con Adalimumab y de 0.2 (0.10, 0.59) cada 100 años-paciente entre los pacientes tratados

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con el control. Examine a todos los pacientes y, en particular, a los pacientes con antecedentes de terapia inmunosupresora prolongada o pacientes con psoriasis que tengan antecedentes de tratamiento con PUVA, para detectar la presencia de NMSC antes y durante el tratamiento con Adalimumab.

### Linfoma y leucemia

En las partes controladas de los ensayos clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF en adultos, se observaron más casos de linfoma en pacientes tratados con bloqueadores del TNF que en los pacientes tratados con el control. En las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, se presentaron 2 linfomas entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab frente a 1 entre 4848 pacientes tratados con el control.

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV con una mediana de duración de aproximadamente 0.7 años, incluidos 24,605 pacientes y más de 40,215 años-paciente tratados con Adalimumab, el índice de linfomas observado fue de aproximadamente 0.11 cada 100 años-paciente. Esto es aproximadamente 3 veces mayor de lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada por edad, género y raza). Los índices de linfoma en los ensayos clínicos con Adalimumab no pueden compararse con los índices de linfoma en los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y quizá no predigan los índices observados en una población de pacientes más numerosa. Los pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, en especial aquellos que presentan una enfermedad muy activa y/o exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden correr mayores riesgos (hasta varias veces mayores) de padecer de linfoma que la población general, incluso en ausencia de los bloqueadores del TNF. Después de la comercialización se han comunicado casos de leucemia aguda y crónica asociados al uso de bloqueadores del TNF en la AR y otras indicaciones.

Incluso en ausencia de una terapia con un bloqueador del TNF, los pacientes con AR pueden correr un mayor riesgo de padecer de leucemia (aproximadamente 2 veces mayor) que la población general.

### Neoplasias malignas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes

Se han comunicado casos de neoplasias malignas, algunos mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio de la terapia 5 18 años de edad), entre los cuales se cuenta Adalimumab.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, entre ellos linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos representaban una serie de neoplasias malignas diferentes e incluyeron neoplasias malignas poco frecuentes generalmente asociadas a inmunodepresión y neoplasias malignas que habitualmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se presentaron después de una mediana de 30 meses de tratamiento (intervalo: 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantes. Se informó sobre estos casos después de la

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

comercialización, y provienen de diversas fuentes, entre ellas, registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Después de la comercialización se han comunicado casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de linfocitos T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab. Estos casos han presentado un desarrollo muy agresivo de la enfermedad y han sido mortales. La mayoría de los casos informados sobre bloqueadores del TNF se presentaron en pacientes que estaban siendo tratados por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se produjo en varones adolescentes y adultos jóvenes.

Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP) junto con un bloqueador del TNF antes o en el momento del diagnóstico. Se desconoce si la presencia del HSTCL está relacionada con el uso de un bloqueador del TNF o un bloqueador del TNF combinado con estos otros inmunosupresores. Se debe considerar cuidadosamente el posible riesgo con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Adalimumab.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se ha informado de anafilaxia y edema angioneurótico tras la administración de Adalimumab. Si se presenta una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Adalimumab e iniciar una terapia adecuada. En los ensayos clínicos con Adalimumab en adultos se han observado reacciones alérgicas (p. ej., erupción alérgica, reacción anafilactoide, reacción medicamentosa fija, reacción medicamentosa no especificada y urticaria).

#### Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de bloqueadores del TNF, entre ellos Adalimumab, puede aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que sean portadores crónicos de este virus. En algunas ocasiones, la reactivación del VHB que se presenta junto con la terapia con bloqueadores del TNF ha tenido consecuencias mortales. La mayoría de estos casos se presentaron en pacientes que recibían otros medicamentos concomitantes inhibidores del sistema inmunitario, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF, evalúe a los pacientes con riesgo de contraer una infección por el VHB para detectar indicios previos de infección por VHB. Se debe tener cuidado al recetar bloqueadores del TNF a pacientes identificados como portadores del VHB. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento en pacientes portadores del VHB que reciben terapia antivírica junto con terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Vigile cuidadosamente a los pacientes portadores del VHB que requieran tratamiento con bloqueadores del TNF para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y durante varios meses después de terminarlo. En pacientes que presentan reactivación del VHB, suspenda la administración de Adalimumab e inicie una terapia antivírica eficaz con tratamiento complementario adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bloqueadores del TNF después de que la reactivación del VHB se haya controlado. Por lo tanto, tenga cuidado cuando considere

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la reanudación de la terapia con Adalimumab en esta situación y vigile atentamente a los pacientes.

#### Reacciones neurológicas

El uso de agentes bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab, se ha relacionado con casos poco frecuentes de aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o indicio radiográfico de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluidas la esclerosis múltiple (EM) y la neuritis óptica, y de enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Se debe tener cuidado al considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de aparición reciente; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Adalimumab. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales.

#### Reacciones hematológicas

Con el uso de bloqueadores del TNF se ha comunicado en raras ocasiones presencia de pancitopenia incluida anemia aplásica. Con la administración de Adalimumab se han notificado con poca frecuencia reacciones adversas del sistema hematológico, entre ellas, la citopenia clínicamente significativa (p. ej., trombocitopenia y leucopenia). No queda clara la relación causal entre Adalimumab y los síntomas descritos en estos informes.

Recomiende a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (p. ej., fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras reciben Adalimumab. Considere la suspensión de la terapia con Adalimumab en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

#### Uso con anakinra

El uso simultáneo de anakinra (un antagonista de la interleucina-1) y de otro bloqueador del TNF se ha asociado a una mayor proporción de infecciones graves y neutropenia, sin beneficios adicionales en comparación con el uso del bloqueador del TNF solo en pacientes con AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Adalimumab y anakinra.

#### Insuficiencia cardíaca

Se han informado casos de agudización de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y aparición de ICC con el uso de bloqueadores del TNF.

También se han observado casos de agudización de la ICC con Adalimumab. No se ha estudiado formalmente el uso de Adalimumab en pacientes con ICC; sin embargo, en los ensayos clínicos de otro bloqueador del TNF se observó un porcentaje más alto de reacciones adversas graves relacionadas con la ICC. Se debe tener precaución al usar Adalimumab en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca y se los debe vigilar atentamente.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Autoinmunidad

El tratamiento con Adalimumab puede originar la formación de autoanticuerpos y, en raras ocasiones, el desarrollo de un síndrome similar al lupus. El tratamiento debe interrumpirse si el paciente presenta síntomas que sugieran un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Adalimumab.

#### Inmunizaciones

En un ensayo clínico controlado con placebo de pacientes con AR, no se detectó ninguna diferencia en la respuesta al anticuerpo antineumocócico entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con Adalimumab cuando la vacuna antineumocócica polisacárido y la vacuna antigripal se administraron en forma concomitante con Adalimumab. Se observaron proporciones similares de pacientes que presentaron niveles de protección de anticuerpos contra la gripe entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con Adalimumab; sin embargo, los títulos en conjunto para los antígenos contra la gripe fueron moderadamente inferiores en pacientes que recibieron Adalimumab.

Se desconoce su importancia clínica. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab, a excepción de vacunas atenuadas. No existe información disponible sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en pacientes que reciben Adalimumab.

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos tengan todas las vacunas al día de acuerdo con las pautas actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab, a excepción de vacunas atenuadas.

Se desconoce la seguridad de administrar vacunas con virus vivos o vivos atenuados a bebés que se expusieron a Adalimumab in útero. Antes de vacunar (con virus vivos o vivos atenuados) a bebés expuestos, se deben considerar los riesgos y beneficios.

#### Uso con abatacept

En ensayos controlados, la administración concurrente de los bloqueadores del TNF y abatacept estuvo asociada a una mayor proporción de infecciones graves en comparación con el uso de un bloqueador del TNF solo; la terapia combinada, comparada con el uso de un bloqueador del TNF solo, no ha demostrado un mayor beneficio clínico en el tratamiento de la AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de abatacept con bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab.

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves que se describen en otras partes del prospecto comprenden:

- Infecciones graves

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Neoplasias malignas

#### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y quizás no reflejen los índices observados en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes con Adalimumab fueron las reacciones en el lugar de inyección. En los ensayos controlados con placebo, el 20% de los pacientes tratados con Adalimumab presentó reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 14% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección se describieron como leves y generalmente no hubo necesidad de suspender el fármaco.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante la parte doble ciego controlada con placebo de los estudios en pacientes con AR (es decir, Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV) fue del 7% para pacientes que recibían Adalimumab y del 4% para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes por las cuales se suspendió el tratamiento con Adalimumab en estos estudios con AR fueron reacción de exacerbación clínica (0.7%), erupción (0.3%) y neumonía (0.3%).

#### Infecciones

En las partes controladas de los 39 ensayos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice de infecciones graves fue de 4.3 cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab frente a un índice de 2.9 cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control. Las infecciones graves observadas incluyeron neumonía, artritis séptica, infecciones posquirúrgicas y protésicas, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis.

#### Tuberculosis e infecciones oportunistas

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados en pacientes con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV que incluyeron 24,605 pacientes tratados con Adalimumab el índice de tuberculosis activa comunicada fue de 0.20 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.09 cada 100 años-paciente. En un subgrupo de 10,113 pacientes estadounidenses y canadienses tratados con ADALIMUMAB, el índice de TB activa comunicada fue de 0.05 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.07 cada 100 años-paciente. Estos ensayos incluyeron informes de TB miliar, linfática, peritoneal y pulmonar. La mayoría de los casos de TB se presentaron dentro de los primeros ocho meses después de iniciar el tratamiento y pueden reflejar el recrudecimiento de una enfermedad latente. En estos ensayos clínicos globales, también se ha informado de casos de infecciones oportunistas graves con un índice general de 0.05 cada 100 años-paciente. Algunos casos de infecciones oportunistas graves y de TB han sido mortales.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Autoanticuerpos

En los ensayos controlados de artritis reumatoide, el 12% de los pacientes tratados con ADALIMUMAB y el 7% de los pacientes tratados con placebo que no tenían anticuerpos antinucleares (ANA) al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos en la semana 24. Dos pacientes de los 3,046 tratados con ADALIMUMAB presentaron signos clínicos indicativos de aparición de síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la suspensión del tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas del sistema nervioso central ni de nefritis lúpica. Se desconoce el efecto del tratamiento a largo plazo con Adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

## Elevaciones de las enzimas hepáticas

Se ha informado de reacciones hepáticas graves que incluyen insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben bloqueadores del TNF. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (40 mg SC cada dos semanas) en pacientes con AR, AP y EA con una duración del período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron elevaciones de ALT  $\geq 3$  x LSN en el 3.5% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.5% de los pacientes tratados con el control. Debido a que muchos pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que provocan elevaciones de las enzimas hepáticas (p. ej., AINE, MTX), la relación entre Adalimumab y las elevaciones de las enzimas hepáticas no está clara. En un ensayo controlado de fase 3 de Adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad, se produjeron elevaciones de ALT  $\geq 3$  x LSN en el 4.4% de los pacientes tratados con Adalimumab y el 1.5% de los tratados con el control (ALT más comúnmente que AST); las elevaciones observadas en los análisis de las enzimas hepáticas fueron más frecuentes entre los tratados con la combinación de Adalimumab y MTX que en los tratados con Adalimumab solo. En general, estos aumentos no hicieron necesaria la suspensión del tratamiento con Adalimumab. No se observó ninguna elevación de ALT  $\geq 3$  x LSN en el estudio abierto de Adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 2 a menos de 4 años de edad.

En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg o de 80 mg y 40 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con EC con una duración del período de control de 4 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT  $\geq 3$  x LSN en el 0.9% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 0.9% de los pacientes tratados con el control. En el ensayo de fase 3 de Adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de dos pautas posológicas de mantenimiento basadas en el peso corporal tras un tratamiento de inducción basado en el peso corporal durante 52 semanas de tratamiento como máximo, hubo elevaciones de ALT  $\geq 3$  x LSN en el 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 recibían inmunosupresores concomitantes al inicio; ninguno de estos pacientes suspendió el tratamiento debido a anomalías en los resultados de los análisis de ALT. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes con CU con una duración del período de control de 1 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT  $\geq 3$  x LSN en el 1.5% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.0% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (dosis inicial de

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

80 mg y después 40 mg cada dos semanas) en pacientes con PP con una duración del período de control de 12 a 24 semanas, hubo elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 1.8% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.8% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidos de 40 mg cada semana a partir de la semana 4), en sujetos con HS con una duración del período de control de 12 a 16 semanas, se observaron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 0.3% de los sujetos tratados con Adalimumab y el 0.6 % de los tratados con el control. En ensayos controlados de Adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 y, a partir de la semana 1, 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con uveítis, con exposiciones de 165.4 y 119.8 años-paciente a Adalimumab y al control, respectivamente, se observaron elevaciones s de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el 2.4% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 2.4% de los que recibieron el control.

#### Inmunogenicidad

Durante el período de 6 a 12 meses, se realizaron análisis en distintos momentos a los pacientes de los Estudios RA-I, RA-II y RA-III para detectar anticuerpos contra el Adalimumab. Aproximadamente el 5% (58 de 1,062) de los pacientes adultos con AR que recibían Adalimumab presentó anticuerpos de título bajo contra el Adalimumab, que eran neutralizantes in vitro, por lo menos una vez durante el tratamiento. Los pacientes tratados con metotrexato (MTX) concomitante tuvieron un menor índice de formación de anticuerpos que los pacientes tratados con Adalimumab en monoterapia (1% frente al 12%). No se observó una correlación evidente entre la formación de anticuerpos y las reacciones adversas. Con la monoterapia, los pacientes que reciben una dosis cada dos semanas pueden presentar anticuerpos con mayor frecuencia que aquellos que la reciben semanalmente. En los pacientes que recibían la dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas en monoterapia, la respuesta ACR 20 fue menor entre los pacientes que presentaban anticuerpos que en aquellos que no los presentaban. Se desconoce la inmunogenicidad de Adalimumab a largo plazo.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad, se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 16% de los tratados con Adalimumab. En pacientes que recibían MTX concomitante, la incidencia fue del 6% comparado con el 26% en el grupo que recibía monoterapia con Adalimumab. En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg, se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 7% (1 de 15) de los tratados con Adalimumab, y dicho paciente recibía MTX concomitante.

En pacientes con EA, el índice de formación de anticuerpos contra el Adalimumab en pacientes tratados con Adalimumab fue similar al de los pacientes con AR.

En pacientes con AP, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían monoterapia con Adalimumab fue similar al de los pacientes con AR. Sin embargo, en pacientes que recibían MTX concomitante, el índice fue del 7% en comparación con el 1% en pacientes con AR.

En pacientes adultos con EC, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%.

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que recibían Adalimumab, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron  $< 2$  mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico  $< 2$  mcg/ml (aproximadamente el 32% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 10%.

En pacientes con CU activa de moderada a intensa, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían Adalimumab fue del 5%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron  $< 2$  mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico  $< 2$  mcg/ml (aproximadamente el 25% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%.

En pacientes con PP, el índice de formación de anticuerpos en la monoterapia con Adalimumab fue del 8%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron  $< 2$  mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico  $< 2$  mcg/ml (aproximadamente el 40% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%. En los pacientes con PP en monoterapia con Adalimumab y que posteriormente abandonaron el tratamiento, el índice de anticuerpos contra el Adalimumab después de la repetición del tratamiento fue similar al índice observado antes de la retirada.

Se determinaron las concentraciones de anticuerpos antiAdalimumab en ensayos clínicos de sujetos afectados por HS de moderada a intensa, mediante dos análisis: un análisis original capaz de detectar anticuerpos en presencia de concentraciones séricas de Adalimumab que habían disminuido a  $< 2$  mcg/ml, y un nuevo análisis capaz de detectar títulos de anticuerpos antiAdalimumab en todos los sujetos (con independencia de la concentración de Adalimumab). Con el ensayo original, el índice de formación de anticuerpos antiAdalimumab en sujetos tratados con Adalimumab fue del 6.5%. Entre los sujetos que suspendieron el tratamiento con Adalimumab por hasta 24 semanas y en los que los niveles séricos de Adalimumab disminuyeron posteriormente a menos de 2 mcg/ml (aproximadamente el 22% del total de sujetos estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 28%. Con el nuevo ensayo de títulos, se detectaron títulos de anticuerpos antiAdalimumab en el 61% de los sujetos con HS tratados con Adalimumab. La presencia de anticuerpos antiAdalimumab estuvo asociada a reducciones de las concentraciones séricas de Adalimumab. En general, el grado de reducción de las concentraciones séricas de Adalimumab es mayor conforme aumentan los títulos de anticuerpos antiAdalimumab.

No se observó una asociación evidente entre la formación de anticuerpos y la seguridad.

En pacientes adultos con uveítis no infecciosa se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 4.8% (12/249) de los tratados con Adalimumab. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron  $< 2$  mcg/ml. Entre los pacientes cuyos niveles de Adalimumab sérico fueron  $< 2$  mcg/ml (aproximadamente el 23% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 21.1%. Mediante un análisis capaz de determinar el título de anticuerpos antiAdalimumab en todos los pacientes, se determinaron los títulos en el 39.8% (99/249) de los pacientes adultos con

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

uveítis no infecciosa tratados con Adalimumab. No se observó ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y los resultados de seguridad o eficacia.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados en los análisis fueron considerados positivos para los anticuerpos contra el Adalimumab o títulos, y dependen mayormente del ensayo. La incidencia observada de la positividad al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo depende mayormente de varios factores, entre ellos, la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra el Adalimumab con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede brindar información equívoca.

#### Otras reacciones adversas

##### Estudios clínicos sobre artritis reumatoide

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Adalimumab en 2,468 pacientes, que incluye 2,073 expuestos durante 6 meses, 1,497 expuestos durante un período superior a un año y 1,380 en estudios adecuados y bien controlados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV).

Adalimumab se estudió principalmente en ensayos controlados con placebo y en estudios de seguimiento a largo plazo durante un período de hasta 36 meses. La media de edad de la población era de 54 años, el 77% eran mujeres, el 91% eran blancos y presentaban artritis reumatoide activa de moderada a intensa. La mayoría de los pacientes recibieron 40 mg de Adalimumab cada dos semanas.

La Tabla 1 sintetiza las reacciones comunicadas con un porcentaje de por lo menos el 5% en pacientes tratados con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas en comparación con el placebo y con una incidencia mayor que el placebo. En el Estudio RA-III, los tipos y frecuencias de las reacciones adversas durante la extensión abierta del segundo año fueron similares a aquellos observados en la parte doble ciego de un año.

Tabla I. Reacciones adversas informadas por  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con Adalimumab durante el período controlado con placebo de los estudios de AR agrupados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III11 y RA-IV)

	Adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas	Placebo
	(N = 705)	(N = 690)
<b>Reacción adversa (término preferido)</b>		
<b>Respiratorias</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores	17%	13%
Sinusitis	11%	9%
Síndrome gripal	7%	6%
<b>Gastrointestinales</b>		
Náuseas	9%	8%
Dolor abdominal	7%	4%
<b>Análisis de laboratorio*</b>		
Análisis de laboratorio anormal	8%	7%
Hipercolesterolemia	6%	4%
Hiperlipidemia	7%	5%
Hematuria	5%	4%
Incremento de la fosfatasa alcalina	5%	3%
<b>Otras</b>		
Dolor de cabeza	12%	8%
Erupción	12%	6%
Lesión accidental	10%	8%
Reacción en el lugar de inyección**	8%	1%
Dolor de espalda	6%	4%
Infección de las vías urinarias	8%	5%
Hipertensión	5%	3%
* Las anomalías en los análisis de laboratorio se comunicaron como reacciones adversas en ensayos europeos.		
** No incluye eritema, picazón, hemorragia, dolor ni hinchazón en el lugar de inyección.		

Reacciones adversas menos comunes en estudios clínicos sobre la artritis reumatoide

Otras reacciones adversas graves poco frecuentes que no aparecen en las secciones sobre Advertencias y precauciones o Reacciones adversas y que ocurrieron con una incidencia de menos del 5% en los pacientes tratados con Adalimumab en los estudios sobre AR fueron:

Cuerpo completo: Dolor en las extremidades, dolor pélvico, cirugía, dolor torácico.

Aparato cardiovascular: Arritmias, fibrilación auricular, dolor torácico, coronariopatía, paro cardíaco, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio, palpitaciones, derrame pericárdico, pericarditis, síncope, taquicardia.

Aparato digestivo: Colecistitis, colestiasis, esofagitis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, necrosis hepática, vómitos.

Sistema endocrino: Trastorno paratiroideo.

Sistema hemático y linfático: Agranulocitosis, policitemia.

Trastornos metabólicos y de la nutrición: Deshidratación, cicatrización anormal, cetosis, paraproteinemia, edema periférico.

Aparato locomotor: Artritis, trastorno óseo, fractura ósea (no espontánea), necrosis ósea, trastorno de las articulaciones, calambres musculares, miastenia, artritis piógena, sinovitis, trastornos de los tendones.

Neoplasia: Adenoma.

Sistema nervioso: Confusión, parestesias, hematoma subdural, temblores.

Aparato respiratorio: Asma, broncoespasmo, disnea, disminución de la función pulmonar, derrame pleural.

Sentidos especiales: Cataratas.

Trombosis: Trombosis en la pierna.

Aparato genitourinario: Cistitis, cálculo renal, trastorno menstrual.

Estudios clínicos sobre la artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes tratados con Adalimumab en los ensayos sobre artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (Estudios ITA-I y JIA-II) fueron similares en cuanto a tipo y frecuencia a las observadas en pacientes adultos. En los párrafos siguientes se describen los resultados y diferencias importantes con respecto a los adultos.

En el Estudio JIA-I, Adalimumab se estudió en 171 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad. Las reacciones adversas graves comunicadas en el estudio incluyeron neutropenia, faringitis estreptocócica, aumento de las aminotransferasas, herpes zóster, miositis, metrorragia y apendicitis. Se observaron infecciones graves en el 4% de los pacientes en el período de aproximadamente 2 años desde el inicio del tratamiento con Adalimumab, que incluyeron casos de herpes simple, neumonía, infección de las vías urinarias, faringitis y herpes zóster.

En el Estudio JIA-I, el 45% de los pacientes presentó una infección mientras recibía Adalimumab con o sin MTX concomitante en las primeras 16 semanas de tratamiento. Los tipos de infecciones comunicadas en pacientes tratados con Adalimumab fueron generalmente similares a los observados comúnmente en pacientes con AIJ poliarticular que no son tratados con bloqueadores del TNF. Después del inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes que se registraron en esta población de pacientes tratados con Adalimumab fueron dolor en el lugar de inyección y reacción en el lugar de inyección (19% y 16%, respectivamente). Un acontecimiento adverso que se informó con menos frecuencia en pacientes que recibieron Adalimumab fue el granuloma anular, que no hizo necesaria la suspensión del tratamiento con Adalimumab.

En las primeras 48 semanas de tratamiento en el Estudio JIA-I, se observaron reacciones de hipersensibilidad no graves en aproximadamente el 6% de los pacientes que incluyeron principalmente reacciones localizadas de hipersensibilidad alérgica y erupción alérgica.

En el Estudio JIA-I, el 10% de los pacientes tratados con Adalimumab que no tenían anticuerpos anti-ADN bicatenario al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos al cabo de 48 semanas de tratamiento. Ningún paciente presentó signos clínicos de autoinmunidad durante el ensayo clínico.

Aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con Adalimumab presentaron aumentos de creatina fosfocinasa (CPK) de leves a moderados en el Estudio JIA-I. Se observaron aumentos que superaron en 5 veces el límite superior de la normalidad en varios pacientes. Los niveles de CPK disminuyeron o regresaron a los niveles normales en todos los pacientes. La mayoría de los pacientes pudieron continuar con el tratamiento con Adalimumab sin interrupción.

En el Estudio JIA-II, se evaluó Adalimumab en 32 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg. El perfil de seguridad de esta población de pacientes fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad.

En el Estudio JIA-II, el 78% de los pacientes presentó una infección durante el tratamiento con Adalimumab. Estas infecciones comprendieron rinofaringitis, bronquitis, infección de las vías respiratorias superiores y otitis media, y en su mayoría fueron de intensidad leve a moderada. En el 9% de los pacientes que recibían Adalimumab en el estudio se observaron infecciones graves como caries dentales, gastroenteritis por rotavirus y varicela.

En el Estudio JIA-II, el 6% de los pacientes presentó reacciones alérgicas no graves como urticaria y erupción intermitentes, que fueron todas de intensidad leve.

#### Estudios clínicos sobre artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

Adalimumab se ha estudiado en 395 pacientes con artritis psoriásica (AP) en dos ensayos controlados con placebo y en un estudio abierto, y en 393 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) en dos estudios controlados con placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con AP y EA tratados con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR, Estudios RA-I a IV de Adalimumab.

#### Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población adulta

Adalimumab se ha estudiado en 1,478 pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) en cuatro estudios controlados con placebo y en dos estudios de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes adultos con EC tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

#### Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Adalimumab se ha evaluado en 192 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn en un estudio doble ciego (Estudio PCD-1) y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes adultos con enfermedad de Crohn. Durante las 4 semanas de la fase abierta de inducción del Estudio PCD-1, las reacciones adversas más comunes que se registraron en la población pediátrica tratada con Adalimumab fueron dolor y reacción en el lugar de inyección (6% y 5%, respectivamente). En el Estudio PCD-1, el 67% en total de los niños presentó una infección durante el tratamiento con Adalimumab, incluidas infecciones de las vías respiratorias superiores y rinoфарingitis.

En el Estudio PCD-1, el 5% en total de los niños presentó una infección grave durante el tratamiento con Adalimumab, incluidas infecciones víricas, septicemia relacionada con el dispositivo (catéter), gastroenteritis, gripe H1N1 e histoplasmosis diseminada.

En el Estudio PCD-1, en el 5% de los niños se observaron reacciones alérgicas que fueron todas no graves y primordialmente de naturaleza localizada.

#### Estudios clínicos sobre colitis ulcerosa

Adalimumab se ha estudiado en 1,010 pacientes con colitis ulcerosa (CU) en dos estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes con CU tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

#### Estudios clínicos sobre psoriasis en placas

Adalimumab se ha estudiado en 1,696 sujetos con psoriasis en placas (PP) en estudios controlados con placebo y en estudios de extensión abierta.

El perfil de seguridad de los sujetos con PP tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en sujetos con AR, con las siguientes excepciones. En las partes controladas con placebo de los ensayos clínicos en sujetos con PP, los sujetos tratados con Adalimumab tuvieron una incidencia mayor de artralgia en comparación con los sujetos tratados con el control (3% frente al 1%).

#### Estudios clínicos sobre hidradenitis supurativa

Adalimumab se ha estudiado en 727 sujetos con hidradenitis supurativa (HS) en tres estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los sujetos con HS tratados con Adalimumab semanalmente concordó con el perfil de seguridad conocido de Adalimumab.

Se documentó exacerbación de la HS (definida como un aumento  $\geq 25\%$  desde el inicio en la cantidad de abscesos y nódulos inflamatorios y con un mínimo de 2 lesiones adicionales) en 22 (22%) de los 100 sujetos a quienes se retiró del tratamiento con Adalimumab tras la evaluación del criterio principal de valoración de la eficacia en dos estudios.

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Estudios clínicos sobre uveítis

Adalimumab se ha evaluado en 464 pacientes adultos con uveítis (UV) en estudios controlados con placebo y de extensión abierta, y en 90 pacientes pediátricos con uveítis (estudio PUV-1). El perfil de seguridad de los pacientes con UV tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

## Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Adalimumab. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de estas reacciones con precisión ni establecer una relación causal entre estas reacciones y la exposición a Adalimumab.

Trastornos gastrointestinales: Diverticulitis, perforaciones del intestino grueso, entre ellas, perforaciones asociadas a diverticulitis y perforaciones apendiculares asociadas a apendicitis, pancreatitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Pirexia.

Trastornos hepato biliares: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Trastornos del sistema inmunitario: Sarcoidosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): Carcinoma de las células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).

Trastornos del sistema nervioso: Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.

Trastornos respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar, embolia pulmonar.

Reacciones cutáneas: Síndrome de Stevens Johnson, vasculitis cutánea, eritema multiforme, nueva psoriasis o agudización de la psoriasis (todos los subtipos, entre ellos, pustulosa y palmoplantar), alopecia, reacción cutánea liquenoide.

Trastornos vasculares: Vasculitis sistémica, trombosis venosa profunda.

Interacciones:

## Metotrexato

Adalimumab se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibían metotrexato (MTX) concomitante. Si bien el MTX redujo la depuración aparente del Adalimumab, los datos no sugieren la necesidad de ajustar las dosis de Adalimumab ni de MTX.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Productos biológicos

En los estudios clínicos de pacientes con AR, se observó un aumento del riesgo de infecciones graves por la combinación de bloqueadores del TNF con anakinra o abatacept, sin ningún beneficio adicional; por lo tanto, no se recomienda el uso de Adalimumab con abatacept o anakinra en pacientes con AR. También se ha observado un aumento en el índice de infecciones graves en pacientes con AR tratados con rituximab que recibieron un tratamiento posterior con un bloqueador del TNF. No existe información suficiente que permita proporcionar recomendaciones sobre el uso concomitante de Adalimumab y otros productos biológicos para el tratamiento de la AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV. No se recomienda la administración de Adalimumab junto con otros DMARD biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros bloqueadores del TNF debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras posibles interacciones farmacológicas.

## Vacunas atenuadas

Evite el uso de vacunas atenuadas junto con Adalimumab.

## Sustratos del citocromo P450

La formación de enzimas CYP450 se puede suprimir por el aumento de los niveles de citocinas (p. ej., TNF $\alpha$ , IL-6) durante la inflamación crónica.

Es posible que una molécula que antagoniza la actividad de las citocinas, como el Adalimumab, influya en la formación de las enzimas CYP450.

Al iniciar o suspender el tratamiento con Adalimumab en pacientes que reciben sustratos del CYP450 que tienen un índice terapéutico limitado, se recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del fármaco (p. ej., ciclosporina o teofilina), y se podría ajustar la dosis individual según sea necesario.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP) o espondilitis anquilosante (EA) es de 40 mg administrados cada dos semanas. Se puede continuar usando metotrexato (MTX), otros DMARD no biológicos, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos durante el tratamiento con Adalimumab. En el tratamiento de la AR, algunos pacientes que no reciben MTX concomitante pueden obtener beneficios adicionales al incrementar la frecuencia de la dosis de Adalimumab a 40 mg por semana.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Artritis idiopática juvenil o uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes de 2 años de edad y mayores con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular o uveítis pediátrica se basa en el peso, como se muestra a continuación. Se puede continuar usando MTX, glucocorticoides, AINE y/o analgésicos durante el tratamiento con Adalimumab.

<b>Pacientes (de 2 años de edad y mayores)</b>	<b>Dosis</b>
10 kg (22 libras) a < 15 kg (33 libras)	10 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 10 mg)
15 kg (33 libras) a < 30 kg (66 libras)	20 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 20 mg)
≥ 30 kg (66 libras)	40 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 40mg)

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con AIJ poliarticular o uveítis pediátrica que tengan menos de 2 años de edad ni en los que pesen menos de 10 kg.

### Enfermedad de Crohn en la población adulta

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), inicie una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con Adalimumab. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP) o MTX durante el tratamiento con Adalimumab. El uso de Adalimumab durante más de un año en pacientes con EC no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

### Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn (EC) se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Pacientes pediátricos	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4 (día 29)
17 kg (37 libras) a < 40 kg (88 libras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg inicialmente el día 1; y</li> <li>• 40 mg dos semanas después (día 15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg cada dos semanas</li> </ul>
≥ 40 kg (88 libras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos); y</li> <li>• 80 mg dos semanas después (día 15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg cada dos semanas</li> </ul>

### Colitis ulcerosa

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), continúe con una dosis de 40 mg cada dos semanas.

Continúe únicamente con el tratamiento de Adalimumab en pacientes que hayan mostrado indicios de remisión clínica a las ocho semanas (día 57) de tratamiento. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con Adalimumab. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina y 6-mercaptopurina (6-MP) durante el tratamiento con Adalimumab.

### Psoriasis en placas o uveítis en adultos

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con psoriasis en placas (PP) o uveítis (UV) es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después de la dosis inicial. El uso de Adalimumab durante más de un año en pacientes con PP crónica de moderada a intensa no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

### Hidradenitis supurativa

#### Adultos

La dosis de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es de 160 mg inicialmente (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Comience a administrar 40 mg por semana dos semanas después (día 29).

#### Adolescentes

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores con Hidradenitis supurativa (HS) que pesen al menos 30 kg se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Peso corporal de pacientes adolescentes (de 12 años de edad y mayores)	Pauta posológica recomendada
30 kg (66 libras) a < 60 kg (132 libras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg inicialmente el día 1; y</li> <li>• 40 mg el día 8 y dosis posteriores: 40 mg cada dos semanas</li> </ul>
≥ 60 kg (132 libras)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos);</li> <li>• 80 mg el día 15; y</li> <li>• 40 mg el día 29 y dosis posteriores: 40 mg cada semana</li> </ul>

#### Vigilancia para evaluar la seguridad

Antes de iniciar la administración de Adalimumab y periódicamente durante el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis activa y hacerles la prueba de detección de una posible infección latente.

#### Consideraciones generales de administración

Adalimumab debe ser usado bajo la guía y supervisión de un médico. Después de una adecuada capacitación en la técnica de inyección subcutánea, un paciente puede autoinyectarse Adalimumab o un cuidador puede inyectar Adalimumab mediante la jeringa prellenada si un médico determina que es adecuado y bajo seguimiento médico, según sea necesario.

Se puede dejar Adalimumab a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 a 30 minutos antes de administrar la inyección. No retire la tapa o cubierta mientras espera a que el producto se ponga a temperatura ambiente. Antes de la administración subcutánea, revise con atención la solución presente en la jeringa prellenada o el vial monodosis para uso hospitalario a fin de descartar la presencia de partículas o cambios de color. El producto no debe utilizarse si se observan partículas o cambios de color. Adalimumab no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar todos los restos de fármaco sin usar que hayan quedado en la jeringa. NOTA: Indique a los pacientes sensibles al látex que no manipulen el protector de las jeringas precargadas de 40 mg/0.8 ml, ya que podría contener látex de caucho natural.

Indique a los pacientes que utilizan Adalimumab jeringa prellenada que se inyecten la cantidad completa de la jeringa según las indicaciones que se proporcionan en las Instrucciones de uso.

Se deben administrar las inyecciones en el muslo o el abdomen, en lugares separados. Alterne los lugares de inyección y no ponga inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, magullada, enrojecida o endurecida.

El vial monodosis de Adalimumab para uso hospitalario está destinado a la administración en un entorno hospitalario solamente, como un hospital, un consultorio médico o una clínica. Extraiga la dosis mediante una aguja y jeringa estériles; deberá administrarla un profesional

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sanitario de inmediato dentro del entorno hospitalario. Administre solamente una dosis por vial. El vial no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar los restos sin usar.

Condición de venta:

Uso institucional  
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. 2022004034 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.2.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Julio 2022, allegado mediante radicado No. 20221172148
- IPP versión Julio 2022, allegado mediante radicado No. 20221172148

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que persiste la incertidumbre al efectuar el balance eficacia y seguridad de acuerdo al Auto No. 2022004034 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.2.1., por las siguientes razones:

**-La Sala no encuentra satisfactoria la argumentación del interesado en lo atinente a las inusuales tasas de respuesta en las evaluaciones de ACR a las 24 semanas para los dos productos de comparación.**

**-Los resultados farmacocinéticos no demostraron bioequivalencia con respecto al comparador, dado que se salen de los intervalos de aceptación y no presenta una justificación con base en el estado del arte.**

**-Adicionalmente, en el PSUR que cubre el periodo de enero a julio de 2018 reporta algunos eventos adversos serios, los cuales no son explicados ni abordados en el PGR.**

**Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación del producto de la referencia.**

### **3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**

#### **3.4.1. Medicamentos de síntesis**

##### **3.4.1.1. ZOLADEX® LA 10,8 MG**

Expediente : 201182  
Radicado : 20221087894  
Fecha : 17/05/2022  
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Composición:

Cada implante contiene 11.29 Mg de Acetato de Goserelina Equivalente a 10,8 mg de Goserelina Base

Forma farmacéutica: Implante

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de cáncer de próstata en el que la manipulación hormonal resulta adecuada. tratamiento de la endometriosis, incluyendo el alivio de síntomas tales como dolor y la reducción del tamaño y del número de las lesiones del endometrio y para el tratamiento de los fibromas uterinos.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos LHRH, o a alguno de los excipientes de este producto.

Embarazo o lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- IPP Clave 1-2022 allegado mediante radicado 20221087894

#### Nuevas indicaciones

Cáncer de próstata: ZOLADEX® LA está indicado para el manejo del cáncer de próstata susceptible de manipulación hormonal.

Endometriosis: ZOLADEX® LA está indicado para el tratamiento de la endometriosis, lo cual incluye el alivio de los síntomas tales como el dolor, y la reducción del tamaño y del número de las lesiones del endometrio.

Fibromas uterinos: ZOLADEX® LA está indicado para el tratamiento de los fibromas, lo cual incluye la disminución de las lesiones, la mejoría del estado hematológico de la paciente y el alivio de síntomas tales como el dolor. Puede utilizarse como complemento de la cirugía para facilitar la técnica quirúrgica y disminuir la pérdida de sangre durante la operación.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer de mama: ZOLADEX® LA está indicado en el tratamiento de cáncer de mama receptor de estrógeno positivo en mujeres premenopáusicas.

Los médicos deben, principalmente, realizar una prueba de receptores hormonales antes de iniciar la administración de ZOLADEX® LA. Si el cáncer es receptor de hormonas negativo, no se debe usar ZOLADEX® LA.

#### Nuevas precauciones o advertencias

Insuficiencia renal, uropatía obstructiva, metástasis vertebral. Úsese con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal.

Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento.

ZOLADEX® LA no está indicado en niños, ya que no se han establecido su seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

Se ha reportado lesión en el sitio de inyección con ZOLADEX, incluyendo eventos de dolor, hematoma, hemorragia y lesión vascular. Monitoree los pacientes afectados para detectar signos o síntomas de hemorragia abdominal. En muy raros casos, el error de administración produjo lesión vascular y shock hemorrágico que requirió transfusiones sanguíneas e intervención quirúrgica. Se debe tener especial cuidado al administrar ZOLADEX a pacientes con IMC bajo y/o quienes estén recibiendo medicación anticoagulante a dosis máxima.

El tratamiento con ZOLADEX® LA debe considerarse cuidadosamente en varones que presentan un riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal, y los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento. En caso de compresión de la médula espinal o insuficiencia renal debida a obstrucción uretral, o si se desarrollan estas complicaciones, debe administrarse el tratamiento convencional correspondiente.

En las mujeres, ZOLADEX® LA sólo está indicado para el tratamiento de la endometriosis, fibromas y cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. Si las pacientes necesitan recibir la goserelina para tratar otros padecimientos, consulte la información para prescribir de ZOLADEX® 3,6 mg.

El uso de agonistas de la LHRH en mujeres puede causar una disminución de la densidad mineral ósea. En mujeres, los datos actualmente disponibles sugieren que, en la mayoría, ocurre recuperación de la pérdida ósea al suspender el tratamiento. En las pacientes que reciben ZOLADEX® 3,6 mg para el tratamiento de la endometriosis, se ha demostrado que la adición de una hormonoterapia sustitutiva (administración diaria de un agente estrogénico y un agente progestogénico) limita la disminución de la densidad mineral ósea y reduce los síntomas vasomotores. No se tiene experiencia sobre el uso de la hormonoterapia sustitutiva en las mujeres tratadas con ZOLADEX® LA. En los hombres, los datos preliminares sugieren que el uso de un bisfosfonato en combinación con un agonista LHRH puede reducir la pérdida mineral.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha observado una reducción en la tolerancia a la glucosa en hombres que están recibiendo agonistas LHRH. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glicémico en aquellos con diabetes mellitus preexistente. Por consiguiente, se debe tener en cuenta el monitoreo de la glicemia.

Después de la suspensión del tratamiento con ZOLADEX® LA, en algunas pacientes puede prolongarse el tiempo hasta la reaparición de la menstruación.

La utilización de ZOLADEX® puede aumentar la resistencia del cuello uterino, por lo que debe tenerse cuidado al dilatarlo.

Actualmente no hay información clínica disponible sobre los efectos del tratamiento de enfermedades ginecológicas benignas con ZOLADEX® durante períodos mayores de seis meses.

La terapia de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, aunque no hay una relación causal establecida con ZOLADEX®. En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciban medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT, el médico debe evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el potencial de desarrollo de Torsade de Pointes, antes de iniciar el tratamiento .

Se ha reportado, en hombres, incremento del riesgo de infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en asociación con el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El riesgo parece ser bajo basado en los reportes de ORs, pero debe ser evaluado cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovascular, cuando se determine un tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que para el producto ZOLADEX® 10,8MG, principio activo Acetato de Goserelina el interesado presenta modificación de indicaciones para incluir la indicación..”Cáncer de mama: ZOLADEX® LA está indicado en el tratamiento de cáncer de mama receptor de estrógeno positivo en mujeres premenopáusicas”

**Como soportes clínicos de eficacia y seguridad allega los siguientes estudios:**

**-NCT00303524/D8664C00004, diseño abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y multicéntrico para comparar la supresión de estradiol entre Zoladex 10.8 mg de liberación prolongada administrado tres veces al mes y Zoladex 3.6 mg de liberación prolongada administrado mensualmente en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama precoz con ER positivo. El objetivo primario del estudio fue la evaluación del área bajo la curva (AUC) de la concentración sérica de E2 durante las primeras 24 semanas de tratamiento. Fueron aleatorizados 170 pacientes (86 pacientes a Zoladex 10.8 mg de liberación prolongada y 84 pacientes a Zoladex 3.6 mg de liberación prolongada). *Resultados de eficacia:* la media geométrica de AUC 4-24 semanas fue**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

similar en ambos grupos de tratamiento. La relación AUC del grupo de Zoladex 10.8mg / 3.6mg, ajustada por el punto basal de E2, fue de 0.974 (IC del 95 %: 0.799 a 1.188; ANCOVA). El límite superior del IC del 95 % (1,188) estuvo por debajo del margen de no inferioridad predefinido de 1.25, lo que indica que Zoladex 10.8 mg de liberación prolongada no es inferior a Zoladex 3.6 mg.

**-NCT01073865/D8666C00001 estudio abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y multicéntrico para comparar Zoladex 10.8 mg administrado cada 12 semanas con Zoladex 3.6 mg administrado cada cuatro semanas en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores de estrógeno positivos. *Objetivo principal* fue evaluar si Zoladex 10.8 mg no es inferior a Zoladex 3.6 mg en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado con ER positivos mediante la evaluación de la PFS a las 24 semanas. Se aleatorizaron 222 pacientes (109 pacientes en el grupo de Zoladex 10.8 mg de liberación prolongada, 113 pacientes en el grupo de Zoladex 3.6 mg de liberación prolongada). *Resultados de eficacia:* 67 pacientes (61.5%) del grupo de Zoladex 10.8 mg y 68 (60.2%) del grupo de Zoladex 3.6 mg estaban libres de progresión en la semana 24 (diferencia de tratamiento: 1.29 [IC del 95%, -11.40, 13.90]).**

**-NCT00322348/D8664C00008 estudio abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y multicéntrico para comparar Zoladex<sup>TM</sup> 10.8 mg administrado cada 12 semanas con Zoladex 3.6 mg administrado cada cuatro semanas en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores de estrógeno positivos. El objetivo principal fue evaluar si Zoladex 10.8 mg de liberación prolongada no es inferior a Zoladex 3.6 mg de liberación prolongada en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado con ER positivos mediante la evaluación de la PFS a las 24 semanas. Fueron aleatorizados 98 pacientes a Zoladex 10.8 mg (49 pacientes) o a Zoladex 3.6 mg (49 pacientes). *Resultados de eficacia:* Zoladex 10.8 mg mostró una eficacia similar a la de Zoladex 3.6 mg en cuanto a la PFS en la semana 24 (el 69.4% de los pacientes del grupo de Zoladex 10.8 mg y el 73.5% de los pacientes del grupo de Zoladex 3.6 mg estaban libres de progresión; sin embargo, la no inferioridad de Zoladex 10.8 mg respecto a Zoladex 3.6 mg no pudo concluirse a partir del IC del 95% para la diferencia de -4.1 (-21.4 a 13.6). Esto se debió en parte al número de pacientes aleatorizados en este estudio (98 pacientes aleatorizados; 216 previstos).**

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la nueva indicación solicitada:

**Cáncer de mama: ZOLADEX® LA está indicado en el tratamiento de cáncer de mama receptor de estrógeno positivo en mujeres premenopáusicas.**

**Adicionalmente, aclara que las indicaciones para el principio activo Acetato de Goserelina son:**

**Indicaciones:**

**Cáncer de próstata: Acetato de Goserelina está indicado para el manejo del cáncer de próstata susceptible de manipulación hormonal.**

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Cáncer de mama:** Acetato de Goserelina está indicado en el tratamiento de cáncer de mama receptor de estrógeno positivo en mujeres premenopáusicas.

**Endometriosis:** Acetato de Goserelina está indicado para el tratamiento de la endometriosis.

**Adelgazamiento del endometrio:** preadelgazamiento del endometrio uterino antes de la ablación o resección del endometrio.

**Fibromas uterinos:** Acetato de Goserelina está indicado para el tratamiento de los fibromas, puede utilizarse como preparación de la cirugía.

**Reproducción asistida:** regulación descendente de la hipófisis para la preparación a la superovulación.

- **Modificación de precauciones o advertencias así:**

**Los médicos deben, principalmente, realizar una prueba de receptores hormonales antes de iniciar la administración de ZOLADEX® LA. Si el cáncer es receptor de hormonas negativo, no se debe usar ZOLADEX® LA.**

**Insuficiencia renal, uropatía obstructiva, metástasis vertebral. Úsese con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal.**

**Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento.**

**ZOLADEX® LA no está indicado en niños, ya que no se han establecido su seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.**

**Se ha reportado lesión en el sitio de inyección con ZOLADEX, incluyendo eventos de dolor, hematoma, hemorragia y lesión vascular. Monitoree los pacientes afectados para detectar signos o síntomas de hemorragia abdominal. En muy raros casos, el error de administración produjo lesión vascular y shock hemorrágico que requirió transfusiones sanguíneas e intervención quirúrgica. Se debe tener especial cuidado al administrar ZOLADEX a pacientes con IMC bajo y/o quienes estén recibiendo medicación anticoagulante a dosis máxima.**

El tratamiento con ZOLADEX® LA debe considerarse cuidadosamente en varones que presentan un riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal, y los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento. En caso de compresión de la médula espinal o insuficiencia renal debida a obstrucción uretral, o si se desarrollan estas complicaciones, debe administrarse el tratamiento convencional correspondiente.

En las mujeres, ZOLADEX® LA sólo está indicado para el tratamiento de la endometriosis, fibromas y cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. Si las pacientes necesitan recibir la goserelina para tratar otros padecimientos, consulte la información para prescribir de ZOLADEX® 3,6 mg.

El uso de agonistas de la LHRH en mujeres puede causar una disminución de la densidad mineral ósea. En mujeres, los datos actualmente disponibles sugieren que, en la mayoría, ocurre recuperación de la pérdida ósea al suspender el tratamiento. En las pacientes que reciben ZOLADEX® 3,6 mg para el tratamiento de la endometriosis, se ha demostrado que la adición de una hormonoterapia sustitutiva (administración diaria de un agente estrogénico y un agente progestogénico) limita la disminución de la densidad mineral ósea y reduce los síntomas vasomotores. No se tiene experiencia sobre el uso de la hormonoterapia sustitutiva en las mujeres tratadas con ZOLADEX® LA. En los hombres, los datos preliminares sugieren que el uso de un bisfosfonato en combinación con un agonista LHRH puede reducir la pérdida mineral.

Se ha observado una reducción en la tolerancia a la glucosa en hombres que están recibiendo agonistas LHRH. Esto puede manifestarse como diabetes o pérdida del control glicémico en aquellos con diabetes mellitus preexistente. Por consiguiente, se debe tener en cuenta el monitoreo de la glicemia.

Después de la suspensión del tratamiento con ZOLADEX® LA, en algunas pacientes puede prolongarse el tiempo hasta la reaparición de la menstruación.

La utilización de ZOLADEX® puede aumentar la resistencia del cuello uterino, por lo que debe tenerse cuidado al dilatarlo.

Actualmente no hay información clínica disponible sobre los efectos del tratamiento de enfermedades ginecológicas benignas con ZOLADEX® durante períodos mayores de seis meses.

La terapia de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, aunque no hay una relación causal establecida con ZOLADEX®. En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciban medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT, el médico debe evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el potencial de desarrollo de Torsade de Pointes, antes de iniciar el tratamiento .

Se ha reportado, en hombres, incremento del riesgo de infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en asociación con el uso de agonistas

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El riesgo parece ser bajo basado en los reportes de ORs, pero debe ser evaluado cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovascular, cuando se determine un tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata.

**Posología:** Los implantes de Acetato de Goserelina están diseñados para ser inyectados por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, 3.6 mg cada 28 días (4 semanas), o cuando sea apropiado 10.8 mg cada 3 meses.

**Cáncer de próstata:** Se administra un implante de Acetato de Goserelina 10,8 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 3 meses.

**Cáncer de mama:**

Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días ó de 10,8 mg cada 3 meses cuando sea apropiado

**Endometriosis:** Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días ó de 10,8 mg cada 3 meses, la duración del tratamiento de la endometriosis no debe exceder los 6 meses, ya que actualmente no existen datos clínicos que avalen periodos más largos de tratamiento. No se deben administrar ciclos repetidos debido a la posibilidad de pérdida de densidad mineral ósea. En las pacientes que reciben goserelina para el tratamiento de la endometriosis, se ha demostrado que la incorporación de tratamiento hormonal sustitutivo reduce la pérdida de densidad mineral ósea y los síntomas vasomotores

**Adelgazamiento del endometrio:** Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días, se recomiendan 4 ó 6 semanas de tratamiento. El segundo implante puede ser necesario en mujeres con un útero grande o para permitir una mayor flexibilidad en la planificación de la intervención quirúrgica.

**Fibromas uterinos:** Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días en las mujeres que presentan anemia como resultado de los fibromas uterinos se recomienda administrar Acetato de Goserelina 3,6 mg junto con un suplemento de hierro durante al menos 3 meses antes de la cirugía.

**Reproducción asistida:**

3,6 mg se administra para producir una regulación negativa de la hipófisis, definida por niveles de estradiol sérico similares a los observados en la fase folicular temprana (aproximadamente 150 pmol/l). Habitualmente, estos niveles se alcanzan entre 7 y 21 días después de iniciar el tratamiento con Acetato de Goserelina 3,6 mg.

Una vez que se ha alcanzado esta regulación negativa con Acetato de Goserelina 3,6 mg, se realiza la superovulación (estimulación ovárica controlada) con gonadotropinas. En la fase apropiada del desarrollo folicular, se interrumpen las gonadotropinas y se administra hormona coriónica (hCG) para inducir la ovulación.

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La monitorización del tratamiento, la y recuperación del oocito y las técnicas de fertilización deben realizarse de acuerdo a la práctica habitual.

Así mismo, la Sala considera que la IPP Clave 1-2022 allegado mediante radicado 20221087894 debe ajustarse al presente correo

En concordancia con la definición de indicaciones: Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento establecidas en el Artículo 2 del Decreto 677 de 1995, la Sala considera que las indicaciones deben orientarse a precisar las características de los pacientes que pueden beneficiarse del medicamento. Así mismo, la Sala considera que la información obtenida sobre efectos terapéutico, riesgos y magnitudes de los mismos es información importante que debe estar en el apartado en que se describan los estudios clínicos.

#### 3.4.1.2. ELIQUIS® 5 MG

Expediente : 20056956  
Radicado : 20211158961 / 20221144336  
Fecha : 14/07/2022  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Apixaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: fibrilación auricular no valvular (FANV). Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Tratamiento de tromboembolia venosa: tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Hemorragia activa clínicamente significativa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022000940 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 numeral 3.4.1.6 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto basados en CDS versión 27 de Junio de 2019\_v4.0 allegado mediante radicado No. 20211158961
- Información para Prescribir basados en CDS versión 27 de Junio de 2019\_v4.0 allegado mediante radicado No. 20211158961

#### Nuevas indicaciones

#### Indicaciones y posología Eliquis 5 mg

-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: Fibrilación auricular no valvular (FANV)

Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de ELIQUIS® es 5 mg tomados dos veces al día vía oral.

Para esta indicación en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

-Tratamiento de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV):

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP)

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 10 mg tomados dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguidos de 5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

#### Indicaciones y posología Eliquis 2,5 mg:

-Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Posología y método de administración:

Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2,5 mg tomados vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.

-Prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral después de al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP

-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica:

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fibrilación auricular no valvular (FANV). Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).

Nueva dosificación / grupo etario:

Indicaciones y posología Eliquis 5 mg

-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: Fibrilación auricular no valvular (FANV)

Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de ELIQUIS® es 5 mg tomados dos veces al día vía oral. Para esta indicación en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

-Tratamiento de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV):

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP)

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 10 mg tomados dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguidos de 5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

Indicaciones y posología Eliquis 2,5 mg:

-Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Posología y método de administración:

Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2,5 mg tomados vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.

-Prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral después de al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

-Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica:

Fibrilación auricular no valvular (FANV). Está indicado para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).

Método de administración:

Vía oral. ELIQUIS® puede tomarse con o sin alimento. Si se olvida tomar una dosis, el paciente debe tomar ELIQUIS® inmediatamente y continuar tomando el medicamento dos veces al día como lo venía realizando.

Insuficiencia renal.

- Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

No es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, leve, moderada o severa (depuración de creatinina de 15-29 mL/min). Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y no existen datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes.

- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV.

No se recomiendan ajustes en la dosis en pacientes con depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min, excepto como se describe en la sección 2.1.1. Debido a que no existe ninguna experiencia clínica en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min, no pueden proporcionarse recomendaciones posológicas.

No existen datos en pacientes sometidos a diálisis; por consiguiente, ELIQUIS® no se recomienda en estos pacientes.

- Tratamiento de ETV.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min).

Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y que no hay datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes.

Insuficiencia hepática.

ELIQUIS® puede utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B). No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

ELIQUIS® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Peso corporal.

- Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV.

- Tratamiento de ETV.

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Sexo

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Pacientes pediátricos y adolescentes.

La eficacia y seguridad de ELIQUIS® en niños menores de 18 años aún no se ha establecido. No se encuentran datos disponibles.

Pacientes ancianos.

- Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

No se requiere ajuste de la dosis.

- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV.

- Tratamiento de ETV.

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Cambio desde o a anticoagulantes parenterales.

En general, el cambio de tratamiento desde anticoagulantes parenterales a ELIQUIS® (y viceversa) puede realizarse a partir de la siguiente dosis programada.

Cambio desde o hacia warfarina u otros antagonistas de vitamina K (AVK).

Cuando se cambian pacientes desde warfarina u otro tratamiento con AVK a ELIQUIS®, interrumpa el tratamiento con warfarina o el otro AVK e inicie ELIQUIS® cuando la razón normalizada internacional (RNI) sea menor de 2,0. Cuando se cambia desde ELIQUIS® a tratamiento con warfarina u otro AVK, continúe ELIQUIS® durante 48 horas después de la primera dosis del tratamiento con warfarina u otro AVK.

Cirugía y procedimientos invasivos.

ELIQUIS® debe ser discontinuado por lo menos 48 horas previamente a cirugía electiva o procedimientos invasivos que tengan un riesgo moderado o alto de sangrado no aceptable o clínicamente significativo. ELIQUIS® se debe discontinuar por lo menos 24 horas antes

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de cirugía electiva o procedimientos invasivos con un bajo riesgo de sangrado o cuando el sangrado probablemente no sea crítico por su localización y pueda ser fácilmente controlable. Si la cirugía o los procedimientos invasivos no pueden aplazarse, tome las precauciones apropiadas considerando que existe mayor riesgo de hemorragia. Este riesgo de hemorragia debe evaluarse con relación a la urgencia de la intervención. En pacientes con fibrilación auricular no valvular, generalmente no se requiere la terapia puente anticoagulante durante las 24 a 48 horas después de discontinuar ELIQUIS® y previo a la intervención. ELIQUIS® debe ser reiniciado después del procedimiento quirúrgico u otros procedimientos tan pronto como sea establecida una hemostasia adecuada.

Los pacientes con FANV pueden iniciar o continuar tomando ELIQUIS® mientras son cardiovertidos.

Para pacientes que no han sido tratado previamente con anticoagulantes, por lo menos 5 dosis de ELIQUIS® 5 mg dos veces al día [2.5 mg dos veces al día en pacientes que clasifican para una reducción de dosis deben ser administradas previo a la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Si se requiere cardioversión previa a la administración de 5 dosis de ELIQUIS®, una dosis de carga de 10 mg debe ser administrada, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. El régimen de dosificación debe ser reducido a una dosis de carga de 5mg seguida por 2.5 mg dos veces al día si el paciente cumple el criterio para reducción de dosis. La administración de la dosis de carga debe ser por lo menos 2 horas antes de la cardioversión.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra argumentos para modificar lo conceptuado en las Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4 y Acta No. 19 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6 para el principio activo apixabán, por tanto, la Sala recomienda ratificar lo conceptuado en dichas Actas, así:

- **Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.**
- **Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera.**
- **Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.**

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**-Indicaciones y posología Eliquis 5 mg**

- **Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: Fibrilación auricular no valvular (FANV)**

**La dosis recomendada de ELIQUIS® es 5 mg tomados dos veces al día vía oral.**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para esta indicación en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

- **Tratamiento de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV), tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP)**

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 10 mg tomados dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguidos de 5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

#### Indicaciones y posología Eliquis 2,5 mg:

- **Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla**

La dosis recomendada es de 2,5 mg tomados vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera la duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días.

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla la duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

- **Prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes.**

La dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral después de al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP

- **Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV)**

La dosis recomendada de ELIQUIS® es 5 mg tomados dos veces al día vía oral.

Para esta indicación en pacientes con 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

#### Método de administración:

Vía oral. ELIQUIS® puede tomarse con o sin alimento. Si se olvida tomar una dosis, el paciente debe tomar ELIQUIS® inmediatamente y continuar tomando el medicamento dos veces al día como lo venía realizando.

#### Insuficiencia renal.

- Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

No es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, leve, moderada o severa (depuración de creatinina de 15-29 mL/min). Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y no existen datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes.

- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV.

No se recomiendan ajustes en la dosis en pacientes con depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min, excepto como se describe en la sección 2.1.1. Debido a que no existe ninguna experiencia clínica en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min, no pueden proporcionarse recomendaciones posológicas. No existen datos en pacientes sometidos a diálisis; por consiguiente, ELIQUIS® no se recomienda en estos pacientes.

- Tratamiento de ETV.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min). Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y que no hay datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes.

#### Insuficiencia hepática.

ELIQUIS® puede utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B). No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. ELIQUIS® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### Peso corporal.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.**

**No se requiere ningún ajuste de la dosis.**

- **Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV.**

- **Tratamiento de ETV.**

**No se requiere ningún ajuste de la dosis.**

#### **Sexo**

**No se requiere ningún ajuste de la dosis.**

#### **Pacientes pediátricos y adolescentes.**

**La eficacia y seguridad de ELIQUIS® en niños menores de 18 años aún no se ha establecido. No se encuentran datos disponibles.**

#### **Pacientes ancianos.**

- **Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV): Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla**

**No se requiere ajuste de la dosis.**

- **Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: FANV.**

- **Tratamiento de ETV.**

**No se requiere ningún ajuste de la dosis.**

#### **Cambio desde o a anticoagulantes parenterales.**

**En general, el cambio de tratamiento desde anticoagulantes parenterales a ELIQUIS® (y viceversa) puede realizarse a partir de la siguiente dosis programada.**

#### **Cambio desde o hacia warfarina u otros antagonistas de vitamina K (AVK).**

**Cuando se cambian pacientes desde warfarina u otro tratamiento con AVK a ELIQUIS®,**

**interrumpa el tratamiento con warfarina o el otro AVK e inicie ELIQUIS® cuando la razón**

**normalizada internacional (RNI) sea menor de 2,0. Cuando se cambia desde ELIQUIS® a tratamiento con warfarina u otro AVK, continúe ELIQUIS® durante 48 horas después de la primera dosis del tratamiento con warfarina u otro AVK.**

#### **Cirugía y procedimientos invasivos.**

**ELIQUIS® debe ser discontinuado por lo menos 48 horas previamente a cirugía electiva o**

**procedimientos invasivos que tengan un riesgo moderado o alto de sangrado no aceptable o clínicamente significativo. ELIQUIS® se debe discontinuar por lo menos**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

24 horas antes de cirugía electiva o procedimientos invasivos con un bajo riesgo de sangrado o cuando el sangrado probablemente no sea crítico por su localización y pueda ser fácilmente controlable. Si la cirugía o los procedimientos invasivos no pueden aplazarse, tome las precauciones apropiadas considerando que existe mayor riesgo de hemorragia. Este riesgo de hemorragia debe evaluarse con relación a la urgencia de la intervención. En pacientes con fibrilación auricular no valvular, generalmente no se requiere la terapia puente anticoagulante durante las 24 a 48 horas después de discontinuar ELIQUIS® y previo a la intervención. ELIQUIS® debe ser reiniciado después del procedimiento quirúrgico u otros procedimientos tan pronto como sea establecida una hemostasia adecuada.

Los pacientes con FANV pueden iniciar o continuar tomando ELIQUIS® mientras son cardiovertidos.

Para pacientes que no han sido tratado previamente con anticoagulantes, por lo menos 5 dosis de ELIQUIS® 5 mg dos veces al día [2.5 mg dos veces al día en pacientes que clasifican para una reducción de dosis deben ser administradas previo a la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Si se requiere cardioversión previa a la administración de 5 dosis de ELIQUIS®, una dosis de carga de 10 mg debe ser administrada, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. El régimen de dosificación debe ser reducido a una dosis de carga de 5mg seguida por 2.5 mg dos veces al día si el paciente cumple el criterio para reducción de dosis. La administración de la dosis de carga debe ser por lo menos 2 horas antes de la cardioversión.

El inserto y la IPP deben ajustarse al presente concepto.

La Sala se permite aclarar que el presente concepto aplica para todos los productos que contienen el principio activo apixabán.

#### 3.4.1.3. NINLARO® 2.3 MG

Expediente : 20123410  
Radicado : 20211041504 / 20211271579 / 20221189709  
Fecha : 24/08/2022  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 3,29 mg de Ixazomib Citrato equivalentes a 2,3 mg de Ixazomib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ninlaro en combinación con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido por lo menos dos terapias previas una de las cuales debe incluir bortezomib y con características de alto riesgo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

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 2022027387 del 09 de agosto de 2022, de acuerdo con el concepto emitido en el acta 08 de 2022, numeral 3.4.1.4 de la SEMNNIMB. en el sentido de:

REVOQUE el artículo primero de la Resolución No 2022027387 del 09 de agosto de 2022 respecto a la modificación de la indicación, del Inserto y la IPP Versión CCDS 4.1, negada de acuerdo con el concepto emitido en el acta 08 de 2022, numeral 3.4.1.4 de la SEMNNIMB.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte, numeral 3.4.1.2.**

#### **3.4.1.4. FURTHAS® R TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20167292  
Radicado : 20221203157  
Fecha : 08/09/2022  
Interesado : The Labs S.A.S.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene Darunavir Etanolato 867,6 mg equivalente a Darunavir base 800 mg; Ritonavir 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en:

Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (NAÏVE).  
Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes adultos previamente tratados se deben considerar los siguientes puntos cuando se inicia la terapia: Historial de tratamiento y, cuando estén disponibles, las pruebas genotípicas o fenotípicas deben guiar el uso de este medicamento. el uso de otros agentes activos con este medicamento se asocia con una probabilidad mayor de respuesta al tratamiento

Contraindicaciones: (Del Registro)

Está contraindicado en aquellos pacientes que tengan una hipersensibilidad conocida (ej.: necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson) a darunavir, ritonavir o a alguno de sus ingredientes. la coadministración con varias clases de drogas (incluyendo hipnóticos sedantes, antiarrítmicos o preparaciones de alcaloides derivados de Ergot) está contraindicada y puede desencadenar en eventos adversos potencialmente graves o amenazantes para la vida debido a posibles efectos de ritonavir sobre el metabolismo hepático de estas drogas. Asimismo, voriconazol y la hierba de san juan (*hypericum perforatum*) son excepciones en las que la coadministración de ritonavir junto con voriconazol resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de voriconazol, y la coadministración de ritonavir con la hierba de san juan puede resultar en disminución de las concentraciones plasmáticas de ritonavir.

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

Nuevas indicaciones

Coadministrado con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en: Pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve), Pacientes adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir. En pacientes adultos previamente tratados se deben considerar los siguientes puntos cuando se inicia la terapia: historial de tratamiento y, cuando estén disponibles, las pruebas genotípicas o fenotípicas deben guiar el uso de este medicamento. El uso de otros agentes activos con este medicamento se asocia con una probabilidad mayor de respuesta al tratamiento.

Profilaxis post exposición (PEP):

Está indicado en pacientes mayores de 13 años con exposición de riesgo al VIH asociado con otros antirretrovirales. Debe emplearse solamente en situaciones de emergencia. Adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección, el uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de trasmisión de la enfermedad.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para el producto Furthas® R Tablet Recubiertas, principios activos darunavir 800mg + ritonavir 100mg, ampliar las indicaciones para la profilaxis post exposición al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así: Profilaxis post exposición (PEP): Está indicado en pacientes mayores de 13 años con exposición de riesgo al VIH asociado con otros antirretrovirales. Debe emplearse solamente en situaciones de emergencia. Adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección, el uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad.

*Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega el **Protocolo para la atención por exposición de riesgo biológico laboral o no laboral, ante las infecciones de transmisión sexual, el virus de inmunodeficiencia humana, el virus de la Hepatitis B y el virus de la Hepatitis C. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Promoción y Prevención Grupo de Sexualidad y Derechos Sexuales y Reproductivos - Noviembre de 2017.***

La Sala encuentra que el protocolo en mención, se fundamentó principalmente en estudio con modelo animal de transmisión sexual de VIH en macacos en el que el empleo profiláctico de tenofovir en las primeras 24-36 horas de exposición vaginal previno la infección por VIH; un segundo ensayo sobre la administración de zidovudina a los neonatos previene la infección incluso en aquellos casos en los que la madre no ha recibido TAR ni durante la gestación ni durante el parto y en datos disponibles en estudios observacionales en los que la administración de profilaxis tras la exposición sexual o percutánea demostró algún beneficio y que son las que sustentaron las primeras recomendaciones de profilaxis post exposición no ocupacional. Además, de datos observacionales tras la implantación de dichas recomendaciones que también apoyan la utilización de la profilaxis post-exposición.

La recomendación del protocolo en PEP al VIH incluye el uso de tenofovir / emtricitabina con darunavir / ritonavir en segunda línea de tratamiento. También recomienda su uso cuando la terapia con atazanavir + ritonavir presenta efectos secundarios cardíacos, hepáticos, nefro o coleditiasis.

Debido a que la información de apoyo corresponde a recomendaciones sin un soporte robusto en ensayos clínicos, la Sala recomienda al interesado allegar información clínica adicional que apoye el balance beneficio / riesgo en la indicación propuesta.

### 3.4.1.5. DOXIUM ® 500MG CAPSULAS

Expediente : 20106390  
Radicado : 20221215498  
Fecha : 19/09/2022  
Interesado : Axon Pharma S.A.S.

#### Composición:

Cada capsula dura contiene 500 mg de Dobesilato Calcico Monohidratado

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Signos clínicos de insuficiencia venosa crónica en miembros Inferiores

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los excipientes.  
Úsese con precaución en pacientes con úlcera gastroduodenal.

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

#### Nuevas indicaciones

- Insuficiencia venosa crónica (IVC)
- Microangiopatías en general, incluyendo Retinopatía Diabética (RD)
- Nefropatía Diabética (ND) y Neuropatía Periférica Diabética (DPN)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones para DOXIUM ® 500MG CAPSULAS cuyo principio activo es Dobesilato Calcico Monohidratado Capsula dura en la indicación "...- Insuficiencia venosa crónica (IVC)- Microangiopatías en general, incluyendo Retinopatía Diabética (RD), - Nefropatía Diabética (ND) y Neuropatía Periférica Diabética (DPN)".

**El interesado justifica que a nivel mundial y local se encuentran las indicaciones propuestas y requiere unificar los etiquetados, teniendo en cuenta que el mecanismo**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de acción como agente antifugas en el sistema arteriovenoso se refleja en todos los microvasos del organismo.

Como soporte allega estudio “Dobesilato de calcio (CaD) en retinopatía diabética . Estudio retrospectivo, controlado”, participaron 118 pacientes seleccionados retrospectivamente a quienes se le evaluó 35 parámetros de retinopatía diabética a partir de fotografías panorámicas de fondo de ojo, algunos de ellos seguidos a intervalos de 3 a 6 meses durante varios años que solo recibían CaD comparados con 54 pacientes en grupo control sin tratamiento con retinopatía diabética inicial. La duración del tratamiento pacientes tratados con CaD fue de 28,6 meses (rango 5 - 68 meses) y para los pacientes no tratados con CaD fue 31,5 meses (rango 4 - 73 meses). Los 54 pacientes seleccionados fueron estratificados en subgrupos de retinopatía diabética leve, moderada o severa. No se encontraron diferencias significativas en parámetros retinianos de microaneurismas, manchas, hemorragias estriadas y exudados, tampoco hubo efecto favorable en el desarrollo de maculopatía diabética ni en el retraso en la disminución de agudeza visual bajo la terapia con CaD.

Estudio “Dobesilato de calcio como adyuvante a la fotocoagulación en retinopatía diabética”, fueron seleccionados 52 pacientes con retinopatía grado III y IV, que tenían hallazgos en 30 focos en el fondo de ojo, a la mitad de ellos le suministraron CaD durante 28.6 meses y la mitad restante (grupo control) no fueron tratados. La fotocoagulación se realizó en todos los pacientes, el 84.3% (fotocoagulación + CaD) vs 72.6% (fotocoagulación sola) experimentó mejoría o estabilización, no hay datos sobre análisis de significancia estadística.

Estudio “Influencia del dobesilato cálcico en la evolución de la retinopatía diabética y en el momento de aplicar el tratamiento con láser. Un estudio de pares emparejados”. El estudio fase IV evaluó el retraso de la progresión de retinopatía diabética en un plazo de 2 a 10 años, 67 pacientes hicieron parte del grupo de tratamiento y 110 pacientes en el grupo control, al final solo se consiguió información en 34 pacientes tratados con CaD y 76 pacientes sin tratamiento. El 62.2% de pacientes que no recibieron el medicamento fueron a terapia con láser más temprano, 2,2% al mismo tiempo y 35.6% más tarde que en los pacientes que recibieron el tratamiento con dobesilato de calcio ( $p < 0.05$ ), sin otros datos estadísticos.

Estudio “Evaluación de la eficacia de una nueva combinación terapéutica en el edema macular diabético”, comparó la mejor agudeza visual corregida, los cambios anatómicos y las mejoras eléctricas en pacientes diabéticos tipo II con enfermedad macular diabética (EMD) a los 7 meses de tratamiento primario con fotocoagulación láser (LP) y de diferentes co-tratamientos (IVB, IVTA, CD). Participaron 71 pacientes, en quienes fueron evaluados 108 ojos, estratificados en 3 grupos iguales: • Grupo 1: bevacizumab intravítreo (IVB). • Grupo 2: IVB y acetónido de triamcinolona intravítreo (IVTA). • Grupo 3: IVB e IVTA y dobesilato de calcio (CD, 500 mg/3 veces/día), el tratamiento fue suministrado durante seis meses consecutivos (una inyección cada mes). Los resultados evidenciaron que la terapia combinada dio buenos resultados comparables a la fotocoagulación con láser sola, con un tiempo de seguimiento muy corto (7 meses); el investigador concluyó que era necesario realizar una evaluación

en un ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico con un seguimiento más prolongado.

Estudio “Efecto del dobesilato cálcico sobre el flujo sanguíneo retrobulbar y el espesor coroideo en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa”, participaron 26 pacientes con retinopatía diabética, mediante uso de doppler color encontraron mejoría, pero sin referirse a desenlaces clínicos.

Estudio “Tratamiento combinado de la nefropatía diabética con alprostadil y dobesilato cálcico”, fueron evaluados 80 pacientes con manifestaciones clínicas y cambios bioquímicos (pruebas de función renal y otras microproteínas) dados por nefropatía diabética, en el grupo experimental fueron seleccionados 21 pacientes, igual número en el grupo control. El desenlace primario de tiempo de remisión de síntomas clínicos (fatiga mental, debilidad, edema en miembros inferiores, dolor e hinchazón de cintura y rodilla, extremidades frías y entumecimiento y dolor de extremidades) alcanzó una diferencia estadísticamente favorable con el medicamento CaD + alprostadil, las pruebas de función renal permanecieron elevadas en ambos grupos, aunque con tendencia a ser menores en el grupo experimental.

Literatura “Mecanismos moleculares y estrategias de tratamiento de la nefropatía diabética: nuevas vías para la inhibición de los factores de crecimiento y la eliminación de radicales libres con dobesilato cálcico”, revisó un metaanálisis sobre el uso de CaD en el tratamiento de nefropatía diabética en pacientes de China con diabetes tipo 2, en el que se concluye la necesidad de mayor evidencia para entender el rol de CaD en microangiopatía en la nefropatía diabética.

Estudio “Efecto clínico del Dobesilato cálcico combinado con Alprostadil en el endotelio vascular de pacientes con nefropatía diabética”, participaron 120 pacientes, la mitad de ellos fueron aleatorizados al grupo control con tratamiento metformina o viglistina más CaD, en el grupo de observación (n=60) recibió alprostadil IV diario + metformina. Los dos grupos fueron tratados continuamente por un mes. Los desenlaces primarios evaluados fueron esencialmente los cambios bioquímicos (glicemia en ayunas, glicemia postprandial 2 horas, cambios de factores vasoactivos, entre otros). No hubo cambios estadísticamente significativos en la mayoría de los parámetros evaluados.

Estudio “La nefropatía diabética puede tratarse con dobesilato cálcico aliviando el estado inflamatorio crónico y mejorando la función de las células endoteliales”, fueron evaluados 30 pacientes con el tratamiento y 30 en el grupo control, durante 3 meses, los parámetros bioquímicos, parece tener un efecto benéfico en la excreción urinaria, no hay datos estadísticos.

Estudio “Efectos de beraprost sódico combinado con dobesilato cálcico sobre T-PA, PAI-1, LKN-1, TNF- $\alpha$  e IL-33 séricos en pacientes con glomerulonefritis crónica”, fueron evaluados parámetros bioquímicos en 86 pacientes que recibieron,

aleatorizados en grupo control y de terapia. El grupo de terapia tuvo mejoría del 93.02% vs 79.07% con significancia estadística favorable.

Con base en la información presentada, la Sala considera que para las indicaciones solicitadas, los estudios allegados, de metodología retrospectiva, con poca casuística y limitado tiempo de seguimiento, algunos sin análisis estadístico, otros orientado a parámetros bioquímicos sin relevancia clínica, no permiten establecer un juicio favorable del balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta que se trata de patologías crónicas, incurables y progresivas.

Por lo anterior, la Sala recomienda al interesado allegar estudios adicionales con metodología robusta que soporten las indicaciones propuestas. Adicionalmente, debe allegar información actualizada de acuerdo al estado del arte que soporte la indicación “Signos clínicos de insuficiencia venosa crónica en miembros Inferiores”.

#### 3.4.1.6. SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION 50 MG/ML

Expediente : 24092  
Radicado : 20221215910  
Fecha : 19/09/2022  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada ml contiene 0,05 g de Ciclosporina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Inmunosupresor en el trasplante de órganos sólidos (riñón, hígado, corazón, trasplante combinado de corazón-pulmón, pulmón, páncreas), trasplante de medula ósea; uveítis endógena, síndrome nefrótico, artritis reumatoidea activa grave, psoriasis, dermatitis atópica grave

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la ciclosporina.  
Embarazo y lactancia

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de dosificación/grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP versión IPL 2022-PSB/GLC-1292-s del 18 de julio de 2022 allegado mediante radicado 20221215910

#### Nuevas indicaciones

#### Trasplantes

##### Trasplante de órgano sólido

Prevención del rechazo del injerto después de un alotrasplante de riñón, hígado, corazón, corazón- pulmón combinado, pulmón o páncreas.

Tratamiento del rechazo del injerto en pacientes que anteriormente recibían otros inmunodepresores.

##### Trasplante de médula ósea

Prevención del rechazo del injerto después de un trasplante de médula ósea. Prevención o tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

##### Otras indicaciones distintas del trasplante Uveítis endógena

Tratamiento de la uveítis intermedia o posterior activa que amenaza la visión, de etiología no infecciosa, cuando el tratamiento convencional ha fracasado o ha provocado reacciones adversas inaceptables.

Tratamiento de la uveítis de Behçet con ataques inflamatorios repetidos que afectan la retina.

##### Síndrome nefrótico

Síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente en adultos y niños, causado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa.

Sandimmun puede emplearse para inducir y mantener remisiones, así como para preservar la remisión inducida con corticoesteroides, lo que permite retirarlos.

##### Artritis reumatoide

Tratamiento de la artritis reumatoide activa severa.

## Psoriasis

Tratamiento de la psoriasis severa cuando el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.

## Dermatitis atópica

Tratamiento de la dermatitis atópica severa cuando el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.

## Nueva dosificación/grupo etario

## Posología

Las dosis diarias de las formulaciones orales de Sandimmun siempre deben dividirse en dos tomas.

Dado que la absorción y la eliminación varían considerablemente de una persona a otra y en una misma persona y que existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos, las dosis deben ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

En los pacientes trasplantados, es preciso vigilar regularmente las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina para evitar reacciones adversas por concentraciones excesivas, y el rechazo del órgano debido a concentraciones insuficientes.

En pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante, el control de las concentraciones de ciclosporina en la sangre no es de gran utilidad, salvo en caso de fracaso imprevisto del tratamiento o de recidiva para poder determinar si las bajas concentraciones del fármaco se deben al incumplimiento del tratamiento, a un trastorno de la absorción gastrointestinal o a interacciones farmacocinéticas.

## Población destinataria general

## Trasplante

## Trasplante de órgano sólido

El tratamiento con Sandimmun debe empezarse con una dosis de 10 a 15 mg/kg administrado en dos tomas en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante una a dos semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 a 6 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando Sandimmun se combina con otros inmunodepresores (p. ej., corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p. ej., de 3 a 6 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Si se emplea el concentrado Sandimmun para solución de infusión, la dosis recomendada es de aproximadamente un tercio de la dosis oral adecuada de Sandimmun y se aconseja cambiar lo antes posible al tratamiento por vía oral.

El tratamiento con el concentrado Sandimmun para solución de infusión debe empezarse con una dosis de 3 a 5 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante 1 a 2 semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 0,7 a 2 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando el concentrado Sandimmun para solución de infusión se combina con otros inmunodepresores (p. ej., corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p. ej., de 1 a 2 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

#### Trasplante de médula ósea

La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos, la forma de administración preferida para este efecto es la infusión intravenosa. La dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg al día durante un periodo de hasta 2 semanas después del trasplante, antes de cambiar al tratamiento de mantenimiento por vía oral con una dosis diaria de Sandimmun de aproximadamente 12,5 mg/kg administrada en dos tomas.

El tratamiento de mantenimiento debe continuarse por lo menos 3 meses (y de preferencia 6 meses). Posteriormente la dosis debe reducirse progresivamente, pudiendo retirar el tratamiento un año después del trasplante.

Si se emplea Sandimmun para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg en dos tomas, comenzando el día anterior al trasplante.

Si se producen trastornos gastrointestinales que podrían reducir la absorción del fármaco, puede ser necesario administrar dosis orales más elevadas de Sandimmun o recurrir al tratamiento por vía intravenosa.

Algunos pacientes presentan EICH después de suspender el tratamiento con Sandimmun, pero suelen responder favorablemente a la reintroducción del tratamiento. En tales casos debe administrarse una dosis de carga inicial de 10 a 12,5 mg/kg por vía oral, seguida de la dosis de mantenimiento oral diaria que había dado resultados satisfactorios anteriormente. Pueden emplearse dosis bajas de Sandimmun para tratar la EICH crónica leve.

#### Otras indicaciones distintas del trasplante

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al emplear Sandimmun para una de las indicaciones aprobadas diferentes del trasplante, deben respetarse las siguientes reglas generales:

- Antes de empezar el tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones, y debe valorarse regularmente la función renal durante todo el periodo de tratamiento para permitir el ajuste de la dosis.
- Para estas indicaciones, la única vía de administración autorizada es la vía oral (no debe emplearse el concentrado para infusión intravenosa) y la dosis diaria debe dividirse en dos tomas.
- Salvo en pacientes con uveítis endógena que pone en peligro la visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total nunca debe sobrepasar 5 mg/kg.
- Para el tratamiento de mantenimiento debe determinarse individualmente la dosis mínima que sea eficaz y bien tolerada.
- Si un paciente no muestra una respuesta suficiente en un determinado plazo (véase la información específica más adelante) o si la dosis eficaz no es compatible con las directrices aceptadas en materia de seguridad, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

#### Uveítis endógena

Para la inducción de la remisión, la dosis recomendada es de 5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas, hasta la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En los casos refractarios, la dosis puede incrementarse hasta 7 mg/kg al día durante un periodo limitado.

Si Sandimmun no logra controlar la situación de manera satisfactoria por sí solo, pueden añadirse corticoesteroides por vía sistémica (dosis diarias de 0,2-0,6 mg/kg de prednisona o un tratamiento equivalente) para conseguir la remisión inicial o contener los ataques inflamatorios oculares.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe reducirse lentamente hasta la mínima dosis que sea eficaz, la cual no debe sobrepasar 5 mg/kg al día durante los periodos de remisión.

#### Síndrome nefrótico

Para la inducción de la remisión, la dosis oral diaria recomendada debe administrarse en 2 tomas.

En pacientes con una función renal normal (salvo por la proteinuria), la dosis diaria recomendada es la siguiente:

- 5 mg/kg en los adultos
- 6 mg/kg en los niños

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los pacientes con disfunción renal (pacientes con un grado aceptable de disfunción renal, es decir, creatinina sérica máxima de 200  $\mu\text{mol/l}$  en adultos y 140  $\mu\text{mol/l}$  en niños), la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Si la monoterapia con Sandimmun no da resultados satisfactorios, se recomienda combinarlo con dosis bajas de corticoesteroides orales, sobre todo en los pacientes corticorresistentes.

Si no se observa ninguna mejoría al cabo de 3 meses de tratamiento, debe suspenderse la administración de Sandimmun.

La dosis de Sandimmun debe ajustarse individualmente en función de la eficacia (proteinuria) y la seguridad (básicamente creatinina sérica), pero en ningún caso debe sobrepasar 5 mg/kg al día en adultos y 6 mg/kg en niños.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz.

#### Artritis reumatoide

Durante las 6 primeras semanas de tratamiento, la dosis recomendada es de 3 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si el efecto es insuficiente, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente en función de la tolerabilidad, sin sobrepasar los 5 mg/kg. Para conseguir la máxima eficacia, puede ser necesario administrar Sandimmun durante un periodo de hasta 12 semanas.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, en función de la tolerabilidad.

Sandimmun puede combinarse con dosis bajas de corticoesteroides o con antiinflamatorios no esteroideos. También puede combinarse con dosis bajas semanales de metotrexato en los pacientes que no han mostrado una respuesta suficiente a la monoterapia con el metotrexato, administrando inicialmente 2,5 mg/kg de Sandimmun en 2 tomas diarias, con la posibilidad de aumentar la dosis en función de la tolerabilidad.

#### Psoriasis

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. Para la inducción de la remisión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si no se observa ninguna mejoría después de 1 mes de tratamiento, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente, pero sin sobrepasar 5 mg/kg. El tratamiento debe suspenderse en los pacientes cuyas lesiones psoriásicas no presenten una respuesta satisfactoria al cabo de 6 semanas con una dosis de 5 mg/kg al día o cuando la dosis eficaz no sea compatible con las directrices de seguridad aceptadas.

Se justifican dosis iniciales de 5 mg/kg al día en los pacientes cuyo estado exige una mejoría rápida. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria puede suspenderse el

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento con Sandimmun y reintroducirse para tratar recidivas posteriores, utilizando la misma dosis que había sido eficaz anteriormente. En algunos pacientes, puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento permanente.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, sin sobrepasar 5 mg/kg al día.

#### Dermatitis atópica

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. La dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si una dosis inicial de 2,5 mg/kg al día no produce una respuesta satisfactoria después de dos semanas, la dosis diaria puede aumentarse rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En los casos muy severos, es más probable conseguir un control rápido y adecuado de la enfermedad con una dosis inicial de 5 mg/kg al día. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria, la dosis debe reducirse progresivamente hasta la suspensión total de Sandimmun, si es posible. Las recidivas posteriores pueden tratarse con otro ciclo de tratamiento con Sandimmun.

Aunque un tratamiento de 8 semanas puede ser suficiente para lograr la curación, se ha demostrado que el tratamiento durante 1 año es eficaz y bien tolerado, siempre que se sigan las recomendaciones de supervisión.

#### Poblaciones especiales

##### Disfunción renal

##### Todas las indicaciones

La eliminación renal de la ciclosporina es mínima y la disfunción renal no afecta su farmacocinética. No obstante, debido a su potencial nefrotóxico, se recomienda una estricta vigilancia de la función renal.

##### Indicaciones distintas del trasplante

Los pacientes con disfunción renal, salvo aquellos con síndrome nefrótico, no deben recibir ciclosporina. En pacientes con síndrome nefrótico y disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

##### Disfunción hepática

La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo hepático. Su vida media terminal varía entre 6,3 horas en voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con afecciones hepáticas severas. En los pacientes con disfunción hepática severa puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los límites recomendados

##### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

En los ensayos clínicos han participado niños desde 1 año de edad que han recibido la posología normal de la ciclosporina sin problemas particulares. En varios ensayos clínicos, los niños han necesitado y tolerado dosis de ciclosporina (en mg/kg) más elevadas que los adultos.

En niños no se puede recomendar el uso de Sandimmun para indicaciones distintas del trasplante, salvo en el síndrome nefrótico.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Aunque es escasa la experiencia con Sandimmun en los ancianos, no se han señalado problemas particulares después del uso de las dosis recomendadas.

En los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en la artritis reumatoide, el 17,5% de los pacientes tenían 65 años o más. Estos pacientes mostraron una mayor probabilidad de presentar hipertensión sistólica durante el tratamiento, así como elevaciones  $\geq 50\%$  de la creatinina sérica con respecto a su nivel inicial después de 3 a 4 meses de tratamiento.

Los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en pacientes trasplantados o con psoriasis no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para poder determinar si su respuesta era diferente de la de sujetos más jóvenes. Otros estudios clínicos no identificaron diferencias de respuesta entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la dosis debe seleccionarse con prudencia para las personas de edad avanzada, comenzando normalmente con una dosis situada en el extremo inferior del intervalo recomendado para tomar en cuenta la mayor frecuencia de alteraciones hepáticas, renales o cardíacas, enfermedades concomitantes y otros tratamientos coadministrados.

Cambio entre formulaciones orales de la ciclosporina

El cambio de una formulación oral de la ciclosporina a otra debe efectuarse con precaución y bajo supervisión médica. Al introducir la nueva formulación, se deben vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina para asegurarse de que alcancen los niveles previos al cambio.

Modo de administración

Administración oral

Las cápsulas Sandimmun deben tomarse enteras.

Justo antes de tomar la solución oral Sandimmun, diluirla en un recipiente de vidrio (no de plástico) con una bebida fría a base de chocolate, leche, jugo de fruta o refresco de cola, agitarla bien y beberla de inmediato. Por su posible interferencia con el sistema enzimático dependiente del P450, debe evitarse la dilución con jugo de pomelo. La jeringa no debe entrar en contacto con el diluyente. Añadir un poco más de diluyente para enjuagar el vaso y beber la mezcla para asegurarse de recibir la dosis completa. La jeringa no debe enjuagarse sino limpiarse por fuera con un paño seco para eliminar las gotas residuales de solución.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Administración intravenosa

En vista del riesgo de anafilaxia, el concentrado Sandimmun para solución de infusión se reserva exclusivamente a pacientes con trasplante de órgano que no pueden tomar el medicamento por vía oral (p. ej., justo después de una intervención quirúrgica) o con posibles alteraciones de la absorción de formas orales debido a episodios de trastornos gastrointestinales. En tales casos se recomienda cambiar lo antes posible a la forma oral. Otra indicación aceptada del concentrado para solución de infusión es el tratamiento inicial de pacientes con trasplante de médula ósea.

El concentrado para solución de infusión debe diluirse en una proporción de 1:20 a 1:100 con solución fisiológica o con solución glucosada al 5% y debe administrarse por infusión intravenosa lenta durante 2 a 6 horas.

Una vez abierta la ampolla, su contenido debe usarse inmediatamente. Las soluciones de infusión diluidas deben desecharse después de 24 horas.

## Nuevas precauciones y advertencias

Todas las indicaciones

## Supervisión médica

Solo deben recetar Sandimmun médicos experimentados en el tratamiento inmunodepresor y que estén en condiciones de ofrecer un seguimiento adecuado, incluidas exploraciones físicas completas regulares, mediciones de la tensión arterial y control de los parámetros de laboratorio de seguridad. Los pacientes trasplantados que reciben el medicamento deben ser atendidos en instalaciones equipadas con recursos médicos y de laboratorio adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe recibir información completa que permita efectuar el seguimiento del paciente.

## Aceite de ricino polietoxilado contenido en la formulación intravenosa y reacciones anafilactoides

El concentrado Sandimmun para solución de infusión contiene aceite de ricino polietoxilado, que puede provocar reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa. Tales reacciones pueden consistir en rubefacción de la cara y la parte superior del tórax y edema pulmonar no cardiogénico con síndrome de dificultad respiratoria, disnea, sibilancias, variaciones de la tensión arterial y taquicardia. Por lo tanto, se requieren precauciones especiales en pacientes que han recibido anteriormente, por inyección o infusión intravenosas, preparaciones con aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, productos que contienen Cremophor® EL) y en pacientes con predisposición alérgica. Así, los pacientes tratados con el concentrado Sandimmun para solución de infusión deben permanecer en observación continua por lo menos durante los 30 minutos siguientes al inicio de la infusión y luego regularmente. En caso de anafilaxia, la infusión debe interrumpirse. Siempre deben estar accesibles junto a la cama una solución acuosa de adrenalina al 1:1000 y una fuente de oxígeno. La administración profiláctica de un

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

antihistamínico (bloqueador H1 + H2), antes del concentrado Sandimmun para solución de infusión, ha permitido evitar reacciones anafilactoides.

#### Linfomas y otras neoplasias

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina aumenta el riesgo de desarrollar linfomas y otros tipos de cáncer, en particular de la piel. Este aumento del riesgo parece relacionarse con el grado y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de determinados fármacos. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los regímenes terapéuticos con varios inmunodepresores (incluida la ciclosporina), ya que pueden conducir a trastornos linfoproliferativos y tumores de órganos sólidos, a veces mortales.

En vista del riesgo potencial de cáncer de la piel, se debe advertir a los pacientes tratados con Sandimmun que eviten la exposición excesiva a la luz ultravioleta.

#### Infecciones

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina predispone al paciente al desarrollo de un amplio espectro de infecciones bacterianas, micóticas, parasitarias y víricas, a menudo causadas por patógenos oportunistas. En pacientes tratados con la ciclosporina se ha observado la activación de infecciones latentes por poliomavirus que pueden conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropatías asociadas con el virus BK (NVBK) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el virus JC. Estas afecciones se asocian frecuentemente con un elevado grado de inmunodepresión y deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos cuya función renal se está deteriorando o que presentan síntomas neurológicos. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales. Deben aplicarse estrategias profilácticas y terapéuticas eficaces, especialmente en los pacientes que reciben un tratamiento inmunodepresor crónico con varios medicamentos.

#### Nefrotoxicidad aguda y crónica

Durante las primeras semanas del tratamiento con Sandimmun pueden presentarse frecuentemente elevaciones de las concentraciones séricas de creatinina y urea que pueden constituir complicaciones graves. Estos trastornos funcionales dependen de la dosis, son reversibles y suelen responder a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo pueden desarrollarse trastornos renales estructurales en algunos pacientes (p. ej., hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial); en los pacientes con trasplante renal, tales trastornos deben diferenciarse de las alteraciones vinculadas al rechazo crónico. Es preciso vigilar de cerca los parámetros de la función renal, ya que, si se detectan valores anormales, podría ser necesario reducir la dosis.

#### Hepatotoxicidad y lesión hepática

Sandimmun también puede provocar elevaciones reversibles de la bilirrubina sérica y a veces de las enzimas hepáticas, en función de la dosis. Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades,

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se han notificado desenlaces mortales). Se requiere una estricta vigilancia de los parámetros de la función hepática, ya que, si se detectan valores anormales, podría ser necesario reducir la dosis.

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En los pacientes de edad avanzada, la función renal debe ser objeto de una vigilancia particularmente cuidadosa.

#### Supervisión de las concentraciones de ciclosporina en pacientes trasplantados

En los pacientes trasplantados tratados con Sandimmun, la supervisión regular de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina representa una medida de seguridad importante.

El método preferido para medir las concentraciones sanguíneas de ciclosporina consiste en utilizar un anticuerpo monoclonal específico (determinación del fármaco original), o bien, un método de cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC) que también permite determinar las concentraciones del compuesto original. Si se utiliza plasma o suero, debe seguirse un protocolo de separación normalizado (tiempo y temperatura). Para la supervisión inicial de los pacientes con trasplante de hígado debe usarse o bien el anticuerpo monoclonal específico o bien mediciones en paralelo con el anticuerpo monoclonal específico y el anticuerpo monoclonal inespecífico para garantizar la administración de una dosis que produzca una inmunodepresión adecuada.

Cabe recordar que la concentración de ciclosporina en la sangre, el plasma o el suero no es más que uno de los numerosos factores que influyen en el estado clínico del paciente. Por lo tanto, los resultados solo representan una guía para ajustar la dosis tomando en cuenta los demás parámetros clínicos y de laboratorio.

#### Hipertensión

El tratamiento con Sandimmun requiere un control regular de la tensión arterial. En caso de hipertensión, debe emprenderse un tratamiento antihipertensivo adecuado, de preferencia con un antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de la ciclosporina, por ejemplo, el isradipino.

#### Aumento de los lípidos en sangre

Puesto que Sandimmun ha provocado en raras ocasiones una elevación leve y reversible de las concentraciones sanguíneas de lípidos, es aconsejable efectuar determinaciones de los lípidos antes y después del primer mes de tratamiento. Si se detecta un aumento de los lípidos, debe considerarse una dieta con un bajo contenido de grasas y, si es adecuado, reducir la dosis.

#### Hiperpotasemia

La ciclosporina aumenta el riesgo de hiperpotasemia, sobre todo en los pacientes con disfunción renal. También se requiere precaución al coadministrar la ciclosporina con medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II) y medicamentos que contienen potasio, así como en pacientes que siguen una dieta con un alto contenido de potasio. En tales casos se recomienda controlar las concentraciones de potasio.

#### Hipomagnesemia

La ciclosporina favorece la eliminación de magnesio, lo que puede conducir a hipomagnesemia sintomática, especialmente durante el periodo peritrasplante. Por lo tanto, se recomienda vigilar las concentraciones séricas de magnesio durante dicho periodo, sobre todo en presencia de síntomas o signos neurológicos. Si se considera necesario, administrar suplementos de magnesio.

#### Hiperuricemia

Se requiere precaución en pacientes con hiperuricemia.

#### Vacunas vivas atenuadas

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces; debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

#### Interacciones

Debe tenerse precaución al coadministrar el lercanidipino y la ciclosporina.

Cuando la ciclosporina se coadministra con sustratos de la bomba de expulsión de fármacos (glucoproteína P, gpP) o sustratos de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP) como el aliskireno, el dabigatrán o el bosentán, puede elevar las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos. No se recomienda la coadministración de ciclosporina y aliskireno y debe evitarse la coadministración con dabigatrán o bosentán. Tales recomendaciones se deben a los posibles efectos clínicos de estas interacciones.

#### Excipientes especiales: Etanol

El contenido de etanol debe tenerse en cuenta al administrar el medicamento a mujeres embarazadas o que amamantan, a pacientes con hepatopatía o epilépticos, a pacientes alcohólicos o en caso de administración de Sandimmun a niños.

#### Conducción y uso de máquinas

Sandimmun puede causar trastornos neurológicos y visuales. Se debe actuar con cautela cuando se conduzca un vehículo a motor o se utilicen máquinas. No se han llevado a cabo estudios de los efectos de Sandimmun sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante

No deben recibir ciclosporina los pacientes con disfunción renal (excepto aquellos con síndrome nefrótico y un grado aceptable de disfunción renal), hipertensión descompensada, infecciones no controladas o cualquier tipo de cáncer.

#### Precauciones adicionales en la uveítis endógena

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, se requieren evaluaciones frecuentes de esta; si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio.

Sandimmun debe administrarse con precaución en pacientes con el síndrome de Behçet, en cuyo caso debe vigilarse cuidadosamente el estado neurológico. Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun en niños con uveítis endógena.

#### Precauciones adicionales en el síndrome nefrótico

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, se requieren evaluaciones frecuentes de esta; si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Los pacientes con disfunción renal deben recibir inicialmente 2,5 mg/kg al día y ser objeto de una vigilancia muy estricta.

En algunos pacientes puede ser difícil detectar una disfunción renal inducida por Sandimmun debido a los trastornos renales relacionados con el síndrome nefrótico en sí. Esto explica por qué, en casos raros, se han observado trastornos renales estructurales asociados con Sandimmun sin elevaciones de la creatininemia. Por lo tanto, debe considerarse la biopsia renal en los pacientes con nefropatía de cambios mínimos corticodependiente que han recibido Sandimmun durante más de 1 año.

Se han notificado ocasionalmente casos de cáncer (entre otros, linfoma de Hodgkin) en pacientes con síndrome nefrótico tratados con inmunodepresores (incluida la ciclosporina).

#### Precauciones adicionales en la artritis reumatoide

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y luego cada mes. Al cabo de 6 meses de tratamiento, la creatinina sérica debe medirse cada 4 a 8 semanas en función de la estabilidad de la enfermedad, los medicamentos coadministrados y las enfermedades concomitantes. Se requieren controles

más frecuentes si se incrementa la dosis de Sandimmun, si se inicia un tratamiento concomitante con un antiinflamatorio no esteroide o si se aumenta la dosis.

Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse la dosis de Sandimmun. Si el aumento sobrepasa el 50%, se debe reducir la dosis al menos un 50%. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

También podría ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un antihipertensivo adecuado.

Con todos los tratamientos inmunodepresores crónicos (incluida la ciclosporina), conviene tener en mente el aumento del riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Se tendrá especial precaución en caso de combinación de Sandimmun con el metotrexato.

#### Precauciones adicionales en la psoriasis

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones pueden efectuarse cada mes. Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, se debe reducir la dosis al menos un 50%. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

También se recomienda suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un tratamiento adecuado.

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir el tratamiento solamente en caso de psoriasis incapacitante, vigilando estrictamente la función renal.

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun en niños con psoriasis.

Se ha informado del desarrollo de neoplasias (en particular, de la piel) en pacientes psoriásicos tratados con Sandimmun, al igual que con el tratamiento convencional. Antes de emprender el tratamiento con Sandimmun deben tomarse biopsias de las lesiones cutáneas que no sean características de la psoriasis y que se sospeche que sean malignas o premalignas. Los pacientes con lesiones cutáneas malignas o premalignas no deben recibir Sandimmun sino hasta después de haber recibido un tratamiento adecuado para tales lesiones y únicamente si no existe ninguna otra opción terapéutica.

Algunos pacientes tratados con Sandimmun han presentado trastornos linfoproliferativos que han respondido a la retirada rápida del medicamento.

Los pacientes tratados con Sandimmun no deben recibir radiación ultravioleta B ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento.

#### Precauciones adicionales en la dermatitis atópica

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones pueden efectuarse cada mes.

Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, se debe reducir la dosis al menos un 50%. Estas recomendaciones son válidas, aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

También se recomienda suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un tratamiento adecuado.

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun en niños con dermatitis atópica.

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir el tratamiento solamente en caso de dermatitis atópica incapacitante, vigilando estrictamente la función renal.

Las agudizaciones de la dermatitis atópica se acompañan frecuentemente de linfadenopatía benigna que desaparece sistemáticamente de forma espontánea o con la mejoría general de la enfermedad. La linfadenopatía detectada durante el tratamiento con la ciclosporina debe ser objeto de una vigilancia regular. Si la linfadenopatía persiste a pesar de haber mejorado la actividad de la enfermedad, debe efectuarse una biopsia como medida de precaución para descartar la presencia de un linfoma.

Antes de emprender el tratamiento con Sandimmun hay que esperar que desaparezcan las infecciones activas de herpes simple; sin embargo, estas no constituyen por sí solas un motivo para interrumpir la administración si aparecen durante el tratamiento, a menos que la infección sea severa.

Las infecciones cutáneas causadas por *Staphylococcus aureus* no constituyen una contraindicación absoluta al tratamiento con Sandimmun, pero deben controlarse con antibacterianos adecuados. Debe evitarse la eritromicina oral porque se sabe que puede elevar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina; si no existe alternativa, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, la función renal y los efectos secundarios de la ciclosporina.

Los pacientes tratados con Sandimmun no deben recibir radiación ultravioleta ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de la ciclosporina consisten en disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómito.

Muchos efectos secundarios del tratamiento con la ciclosporina dependen de la dosis y responden a una reducción de esta. El espectro general de los efectos secundarios es prácticamente idéntico en todas las indicaciones; no obstante, existen algunas diferencias de incidencia e intensidad. Como consecuencia de las mayores dosis iniciales y de la mayor duración del tratamiento de mantenimiento después de un trasplante, los efectos secundarios son más frecuentes y suelen ser más intensos en los pacientes con trasplante que en aquellos tratados para otras indicaciones.

Se han observado reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa.

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, aumenta el riesgo de infecciones (víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias), que pueden ser generalizadas o localizadas. Puede producirse asimismo una agravación de las infecciones preexistentes. La reactivación de infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales.

Los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están sujetos a un mayor riesgo de linfoma o trastornos linfoproliferativos y otros tipos de cáncer, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer aumenta cuanto mayores son la intensidad y la duración del tratamiento. Algunos cánceres pueden ser mortales.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se clasifican por órgano, aparato o sistema según el diccionario MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia y dentro de cada grupo de frecuencia, se especifican por orden decreciente de gravedad, aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidos los casos aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Leucopenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia, hiperglucemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Temblor, cefalea
Frecuentes	Convulsiones, parestesia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Hipertensión (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Frecuentes	Rubefacción
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, molestia abdominal, diarrea, hiperplasia gingival
Frecuentes	Úlcera péptica
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes	Hepatotoxicidad (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentes	Acné, erupción
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Muy frecuentes	Disfunción renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Raros	Trastornos menstruales
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Fiebre, edema

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas se han registrado desde la comercialización de Sandimmun en forma de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, no es posible dar una estimación fiable de su frecuencia, por lo que se han clasificado en la categoría de «frecuencia desconocida». En la Tabla 2 a continuación, las reacciones adversas se clasifican por órgano, aparato o

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sistema según el diccionario MedDRA y, dentro de cada categoría de trastornos, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente y en la literatura científica (frecuencia desconocida)

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia, trombocitopenia

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia

**Trastornos del sistema nervioso**

Encefalopatía, incluido el síndrome de encefalopatía posterior reversible, signos y síntomas como convulsiones, confusión, desorientación, hiporreactividad, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelar, edema del disco óptico, incluido papiledema con posible trastorno visual secundario a hipertensión intracraneana benigna, neuropatía periférica, migraña

**Trastornos gastrointestinales**

Pancreatitis aguda

**Trastornos hepato biliares**

Hepatotoxicidad y lesión hepática que pueden incluir colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, a veces mortales (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Hipertriosis

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Miopatía, espasmo muscular, mialgia, debilidad muscular, dolor en las extremidades inferiores

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Ginecomastia

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Fatiga, aumento de peso

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Hepatotoxicidad y lesión hepática

Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se notificaron desenlaces mortales.

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ICN), entre ellos la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están expuestos a un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Se han notificado casos con Sandimmun durante los ensayos clínicos y desde la homeostasis iónica como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Las alteraciones morfológicas crónicas notificadas consistieron en hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

#### Dolor de extremidades inferiores

Se han notificado casos aislados de dolor de extremidades inferiores asociados con la ciclosporina. En la literatura científica también se ha descrito esta reacción adversa como un componente del síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina.

#### Nuevas interacciones

Se han notificado interacciones entre la ciclosporina y numerosos medicamentos; a continuación, figura una lista de los medicamentos cuya interacción con la ciclosporina está bien documentada y puede tener implicaciones clínicas.

#### Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

#### Interacciones que deben tenerse en cuenta

Se requiere precaución al coadministrar medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II) o medicamentos que contienen potasio, ya que pueden producirse aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio.

Después de la coadministración de ciclosporina y lercanidipino, se triplicó el AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de este último, mientras que el AUC de la ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución al coadministrar la ciclosporina junto con el lercanidipino.

Debe tenerse precaución al combinar la ciclosporina con el metotrexato en la artritis reumatoide debido al riesgo de sinergia nefrotóxica.

#### Interacciones que aumentan o reducen las concentraciones de ciclosporina y que deben tenerse en cuenta

Se sabe que distintos fármacos aumentan o disminuyen las concentraciones de ciclosporina en el plasma o la sangre, generalmente mediante la inhibición o la inducción de enzimas que participan en el metabolismo de la ciclosporina, en particular la forma

CYP3A4. La ciclosporina es un sustrato de la gpP, por lo que los inhibidores o inductores de la gpP pueden alterar las concentraciones de ciclosporina.

Si no se puede evitar la coadministración de medicamentos que se sabe que interactúan con la ciclosporina, deben seguirse estas recomendaciones básicas:

- En pacientes trasplantados: determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustes de la dosis, sobre todo durante la introducción o el retiro del medicamento coadministrado.
- Indicaciones distintas del trasplante: es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina en estos pacientes, pues no se ha definido perfectamente la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico. Si se coadministran medicamentos que se sabe que aumentan las concentraciones de ciclosporina, puede ser más adecuado valorar frecuentemente la función renal y vigilar de cerca los efectos secundarios de la ciclosporina, en lugar de medir las concentraciones sanguíneas.

Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina por vía intravenosa, rifampicina, octreotida, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (hipérico o hierba de san Juan), ticlopidina, sulfpirazona, terbinafina, bosentán.

Fármacos que elevan las concentraciones de ciclosporina

Antibióticos de la familia de los macrólidos (p. ej., eritromicina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis altas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colquicina, nefazodona.

Otras interacciones importantes Interacciones con alimentos y bebidas

Se ha informado que la ingesta simultánea de una comida de alto contenido en grasas o de jugo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina.

Interacciones que provocan un aumento potencial de la nefrotoxicidad

Durante la coadministración de un medicamento que puede producir sinergia nefrotóxica, debe vigilarse de cerca la función renal (en particular la creatinina sérica). Si la disfunción renal es significativa, debe reducirse la dosis del medicamento coadministrado o considerarse otra opción terapéutica.

Debe tenerse precaución al utilizar la ciclosporina con otros medicamentos que producen una sinergia nefrotóxica tales como: aminoglucósidos (incl. gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroideos (incl. diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalán, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina (p. ej., cimetidina, ranitidina), metotrexato (véase el apartado «Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante»).

Debe evitarse la coadministración con el tacrólimus debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha determinado que la coadministración de diclofenaco y ciclosporina provoca un aumento significativo de la biodisponibilidad del diclofenaco, cuya consecuencia puede ser una disfunción renal reversible. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenaco se debe muy probablemente a una reducción de su considerable efecto de primer paso. No se prevé un aumento de la biodisponibilidad de los antiinflamatorios no esteroideos con un efecto de primer paso limitado (p. ej., ácido acetilsalicílico) al administrarlos junto con la ciclosporina. En el caso de los antiinflamatorios no esteroideos con un importante metabolismo de primer paso (p. ej., diclofenaco), la dosis debe ser inferior a la que se utilizaría en pacientes no tratados con la ciclosporina.

En portadores de injertos se han notificado casos aislados de trastornos importantes pero reversibles de la función renal (con elevaciones consecuentes de la creatinina sérica) después de la coadministración de derivados del ácido fibrótico (p. ej., bezafibrato, fenofibrato). Por lo tanto, debe vigilarse de cerca la función renal de tales pacientes. En caso de trastorno grave de la función renal debe suspenderse la coadministración.

Interacción que provoca un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival

La administración concomitante de nifedipino y ciclosporina puede provocar un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival con respecto a la observada con la ciclosporina sola. Debe evitarse la coadministración del nifedipino en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como un efecto secundario de la ciclosporina.

Interacciones que provocan un aumento de las concentraciones de otros fármacos

La ciclosporina también es un inhibidor de la forma CYP3A4 y de la gpP (bomba de expulsión de fármacos) y puede elevar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de estas.

La ciclosporina puede reducir la depuración de digoxina, colquicina, prednisolona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), etopósido, aliskireno, bosentán o dabigatrán.

En varios pacientes que tomaban digoxina se observó una toxicidad digitalica severa en los días siguientes al inicio de la administración de la ciclosporina. También varios informes describieron la capacidad de la ciclosporina de potenciar los efectos tóxicos de la colquicina tales como miopatía y neuropatía, sobre todo en pacientes con disfunción renal. Si se utilizan digoxina o colquicina junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de la digoxina o la colquicina, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

En la literatura médica y desde la comercialización del producto se han notificado casos de miotoxicidad que pueden incluir mialgia y adinamia, miositis y rabdomiólisis al coadministrar la ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y, raramente, fluvastatina. Cuando se coadministran con la ciclosporina, debe reducirse la dosis de estas estatinas según las recomendaciones de la información de prescripción. Puede ser necesario suspender temporal o definitivamente el tratamiento con estatinas en

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes que presentan signos o síntomas de miopatía o factores de riesgo que predisponen a lesiones renales severas, tales como insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis.

Si se utilizan digoxina, colquicina o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de los fármacos, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica en estudios que utilizaron el everólimus o el sirólimus junto con dosis completas de ciclosporina para microemulsión. Este efecto suele ser reversible tras la reducción de la dosis de ciclosporina. El everólimus y el sirólimus solo tuvieron una influencia mínima en la farmacocinética de la ciclosporina. La coadministración de ciclosporina aumenta significativamente las concentraciones sanguíneas de everólimus y sirólimus.

La ciclosporina puede elevar las concentraciones plasmáticas de repaglinida y, por consiguiente, el riesgo de hipoglucemia.

La coadministración de bosentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al bosentán y una disminución del 35% de la exposición a la ciclosporina.

Después de la coadministración de ciclosporina y aliskireno, la  $C_{máx}$  (concentración plasmática máxima) del aliskireno aumentó aproximadamente 2,5 veces y su AUC, aproximadamente 5 veces. No obstante, no se observaron modificaciones importantes del perfil farmacocinético de la ciclosporina.

La coadministración de dabigatrán y ciclosporina da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán porque la ciclosporina inhibe la gpP. Habida cuenta del estrecho índice terapéutico del dabigatrán, una elevación de la concentración plasmática puede aumentar el riesgo hemorrágico.

La administración de dosis repetidas de ambrisentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al ambrisentán, mientras que la exposición a la ciclosporina aumentó solo marginalmente (alrededor de un 10%).

Tras la coadministración por vía intravenosa de antibióticos de la familia de las antraciclinas (p. ej., doxorubicina, mitoxantrona, daunorubicina) y dosis muy elevadas de ciclosporina en pacientes con cáncer, se observó un aumento significativo de la exposición a las antraciclinas.

Interacciones que provocan una disminución de las concentraciones de otros fármacos

La coadministración de ciclosporina y micofenolato sódico o micofenolato mofetilo en pacientes trasplantados puede reducir la exposición media al ácido micofenólico en un 20%-50% en comparación con otros inmunodepresores. Debe tenerse en cuenta esta información cuando se coadministran estos fármacos.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La coadministración de una dosis única de ciclosporina (200 o 600 mg) con una dosis única de eltrombopag (50 mg) redujo el AUC(0-∞) plasmática del eltrombopag en un 18%-24% y la C en un 25%-39%. Esta disminución de la exposición no se considera clínicamente trascendente.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación/grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, inserto e IPP versión IPL 2022-PSB/GLC-1292-s del 18 de julio de 2022 allegado mediante radicado 20221215910, para el producto Sandimmun® concentrado para perfusión 50 mg/ml, principio activo ciclosporina.

La Sala recomienda aprobar:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación/grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto e IPP versión IPL 2022-PSB/GLC-1292-s del 18 de julio de 2022 allegado mediante radicado 20221215910**

### **Nuevas indicaciones**

#### **Trasplantes**

##### **Trasplante de órgano sólido**

**Prevención del rechazo del injerto después de un alotrasplante de riñón, hígado, corazón, corazón- pulmón combinado, pulmón o páncreas.**

**Tratamiento del rechazo del injerto en pacientes que anteriormente recibían otros inmunodepresores.**

##### **Trasplante de médula ósea**

**Prevención del rechazo del injerto después de un trasplante de médula ósea.  
Prevención o tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).**

##### **Otras indicaciones distintas del trasplante Uveítis endógena**

**Tratamiento de la uveítis intermedia o posterior activa que amenaza la visión, de etiología no infecciosa, cuando el tratamiento convencional ha fracasado o ha provocado reacciones adversas inaceptables.**

**Tratamiento de la uveítis de Behçet con ataques inflamatorios repetidos que afectan la retina.**

### **Síndrome nefrótico**

**Síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente en adultos y niños, causado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa.**

**Sandimmun puede emplearse para inducir y mantener remisiones, así como para preservar la remisión inducida con corticoesteroides, lo que permite retirarlos.**

### **Artritis reumatoide**

**Tratamiento de la artritis reumatoide activa severa.**

### **Psoriasis**

**Tratamiento de la psoriasis severa cuando el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.**

### **Dermatitis atópica**

**Tratamiento de la dermatitis atópica severa cuando el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.**

### **Nueva dosificación/grupo etario**

### **Posología**

**Las dosis diarias de las formulaciones orales de Sandimmun siempre deben dividirse en dos tomas.**

**Dado que la absorción y la eliminación varían considerablemente de una persona a otra y en una misma persona y que existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos, las dosis deben ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.**

**En los pacientes trasplantados, es preciso vigilar regularmente las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina para evitar reacciones adversas por concentraciones excesivas, y el rechazo del órgano debido a concentraciones insuficientes.**

En pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante, el control de las concentraciones de ciclosporina en la sangre no es de gran utilidad, salvo en caso de fracaso imprevisto del tratamiento o de recidiva para poder determinar si las bajas concentraciones del fármaco se deben al incumplimiento del tratamiento, a un trastorno de la absorción gastrointestinal o a interacciones farmacocinéticas.

## Población destinataria general

### Trasplante

#### Trasplante de órgano sólido

El tratamiento con Sandimmun debe empezarse con una dosis de 10 a 15 mg/kg administrado en dos tomas en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante una a dos semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 a 6 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando Sandimmun se combina con otros inmunodepresores (p. ej., corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p. ej., de 3 a 6 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Si se emplea el concentrado Sandimmun para solución de infusión, la dosis recomendada es de aproximadamente un tercio de la dosis oral adecuada de Sandimmun y se aconseja cambiar lo antes posible al tratamiento por vía oral.

El tratamiento con el concentrado Sandimmun para solución de infusión debe empezarse con una dosis de 3 a 5 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante 1 a 2 semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 0,7 a 2 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando el concentrado Sandimmun para solución de infusión se combina con otros inmunodepresores (p. ej., corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p. ej., de 1 a 2 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

#### Trasplante de médula ósea

La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos, la forma de administración preferida para este efecto es la infusión intravenosa. La dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg al día durante un periodo de hasta 2 semanas después del trasplante, antes de cambiar al tratamiento

de mantenimiento por vía oral con una dosis diaria de Sandimmun de aproximadamente 12,5 mg/kg administrada en dos tomas.

El tratamiento de mantenimiento debe continuarse por lo menos 3 meses (y de preferencia 6 meses). Posteriormente la dosis debe reducirse progresivamente, pudiendo retirar el tratamiento un año después del trasplante.

Si se emplea Sandimmun para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg en dos tomas, comenzando el día anterior al trasplante.

Si se producen trastornos gastrointestinales que podrían reducir la absorción del fármaco, puede ser necesario administrar dosis orales más elevadas de Sandimmun o recurrir al tratamiento por vía intravenosa.

Algunos pacientes presentan EICH después de suspender el tratamiento con Sandimmun, pero suelen responder favorablemente a la reintroducción del tratamiento. En tales casos debe administrarse una dosis de carga inicial de 10 a 12,5 mg/kg por vía oral, seguida de la dosis de mantenimiento oral diaria que había dado resultados satisfactorios anteriormente. Pueden emplearse dosis bajas de Sandimmun para tratar la EICH crónica leve.

#### Otras indicaciones distintas del trasplante

Al emplear Sandimmun para una de las indicaciones aprobadas diferentes del trasplante, deben respetarse las siguientes reglas generales:

- Antes de empezar el tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones, y debe valorarse regularmente la función renal durante todo el periodo de tratamiento para permitir el ajuste de la dosis.
- Para estas indicaciones, la única vía de administración autorizada es la vía oral (no debe emplearse el concentrado para infusión intravenosa) y la dosis diaria debe dividirse en dos tomas.
- Salvo en pacientes con uveítis endógena que pone en peligro la visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total nunca debe sobrepasar 5 mg/kg.
- Para el tratamiento de mantenimiento debe determinarse individualmente la dosis mínima que sea eficaz y bien tolerada.
- Si un paciente no muestra una respuesta suficiente en un determinado plazo (véase la información específica más adelante) o si la dosis eficaz no es compatible con las directrices aceptadas en materia de seguridad, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

#### Uveítis endógena

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para la inducción de la remisión, la dosis recomendada es de 5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas, hasta la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En los casos refractarios, la dosis puede incrementarse hasta 7 mg/kg al día durante un periodo limitado.

Si Sandimmun no logra controlar la situación de manera satisfactoria por sí solo, pueden añadirse corticoesteroides por vía sistémica (dosis diarias de 0,2-0,6 mg/kg de prednisona o un tratamiento equivalente) para conseguir la remisión inicial o contener los ataques inflamatorios oculares.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe reducirse lentamente hasta la mínima dosis que sea eficaz, la cual no debe sobrepasar 5 mg/kg al día durante los periodos de remisión.

### Síndrome nefrótico

Para la inducción de la remisión, la dosis oral diaria recomendada debe administrarse en 2 tomas.

En pacientes con una función renal normal (salvo por la proteinuria), la dosis diaria recomendada es la siguiente:

- 5 mg/kg en los adultos
- 6 mg/kg en los niños

En los pacientes con disfunción renal (pacientes con un grado aceptable de disfunción renal, es decir, creatinina sérica máxima de 200  $\mu\text{mol/l}$  en adultos y 140  $\mu\text{mol/l}$  en niños), la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Si la monoterapia con Sandimmun no da resultados satisfactorios, se recomienda combinarlo con dosis bajas de corticoesteroides orales, sobre todo en los pacientes corticorresistentes.

Si no se observa ninguna mejoría al cabo de 3 meses de tratamiento, debe suspenderse la administración de Sandimmun.

La dosis de Sandimmun debe ajustarse individualmente en función de la eficacia (proteinuria) y la seguridad (básicamente creatinina sérica), pero en ningún caso debe sobrepasar 5 mg/kg al día en adultos y 6 mg/kg en niños.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz.

### Artritis reumatoide

Durante las 6 primeras semanas de tratamiento, la dosis recomendada es de 3 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si el efecto es insuficiente, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente en función de la tolerabilidad, sin sobrepasar los 5

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mg/kg. Para conseguir la máxima eficacia, puede ser necesario administrar Sandimmun durante un periodo de hasta 12 semanas.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, en función de la tolerabilidad.

Sandimmun puede combinarse con dosis bajas de corticoesteroides o con antiinflamatorios no esteroideos. También puede combinarse con dosis bajas semanales de metotrexato en los pacientes que no han mostrado una respuesta suficiente a la monoterapia con el metotrexato, administrando inicialmente 2,5 mg/kg de Sandimmun en 2 tomas diarias, con la posibilidad de aumentar la dosis en función de la tolerabilidad.

### Psoriasis

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. Para la inducción de la remisión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si no se observa ninguna mejoría después de 1 mes de tratamiento, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente, pero sin sobrepasar 5 mg/kg. El tratamiento debe suspenderse en los pacientes cuyas lesiones psoriásicas no presenten una respuesta satisfactoria al cabo de 6 semanas con una dosis de 5 mg/kg al día o cuando la dosis eficaz no sea compatible con las directrices de seguridad aceptadas.

Se justifican dosis iniciales de 5 mg/kg al día en los pacientes cuyo estado exige una mejoría rápida. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria puede suspenderse el tratamiento con Sandimmun y reintroducirse para tratar recidivas posteriores, utilizando la misma dosis que había sido eficaz anteriormente. En algunos pacientes, puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento permanente.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, sin sobrepasar 5 mg/kg al día.

### Dermatitis atópica

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. La dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si una dosis inicial de 2,5 mg/kg al día no produce una respuesta satisfactoria después de dos semanas, la dosis diaria puede aumentarse rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En los casos muy severos, es más probable conseguir un control rápido y adecuado de la enfermedad con una dosis inicial de 5 mg/kg al día. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria, la dosis debe reducirse progresivamente hasta la suspensión total de Sandimmun, si es posible. Las recidivas posteriores pueden tratarse con otro ciclo de tratamiento con Sandimmun.

Aunque un tratamiento de 8 semanas puede ser suficiente para lograr la curación, se ha demostrado que el tratamiento durante 1 año es eficaz y bien tolerado, siempre que se sigan las recomendaciones de supervisión.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## **Poblaciones especiales**

### **Disfunción renal**

#### **Todas las indicaciones**

La eliminación renal de la ciclosporina es mínima y la disfunción renal no afecta su farmacocinética. No obstante, debido a su potencial nefrotóxico, se recomienda una estricta vigilancia de la función renal.

#### **Indicaciones distintas del trasplante**

Los pacientes con disfunción renal, salvo aquellos con síndrome nefrótico, no deben recibir ciclosporina. En pacientes con síndrome nefrótico y disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

#### **Disfunción hepática**

La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo hepático. Su vida media terminal varía entre 6,3 horas en voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con afecciones hepáticas severas. En los pacientes con disfunción hepática severa puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los límites recomendados

#### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

En los ensayos clínicos han participado niños desde 1 año de edad que han recibido la posología normal de la ciclosporina sin problemas particulares. En varios ensayos clínicos, los niños han necesitado y tolerado dosis de ciclosporina (en mg/kg) más elevadas que los adultos.

En niños no se puede recomendar el uso de Sandimmun para indicaciones distintas del trasplante, salvo en el síndrome nefrótico.

#### **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

Aunque es escasa la experiencia con Sandimmun en los ancianos, no se han señalado problemas particulares después del uso de las dosis recomendadas.

En los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en la artritis reumatoide, el 17,5% de los pacientes tenían 65 años o más. Estos pacientes mostraron una mayor probabilidad de presentar hipertensión sistólica durante el tratamiento, así como elevaciones  $\geq 50\%$  de la creatinina sérica con respecto a su nivel inicial después de 3 a 4 meses de tratamiento.

Los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en pacientes trasplantados o con psoriasis no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

poder determinar si su respuesta era diferente de la de sujetos más jóvenes. Otros estudios clínicos no identificaron diferencias de respuesta entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la dosis debe seleccionarse con prudencia para las personas de edad avanzada, comenzando normalmente con una dosis situada en el extremo inferior del intervalo recomendado para tomar en cuenta la mayor frecuencia de alteraciones hepáticas, renales o cardíacas, enfermedades concomitantes y otros tratamientos coadministrados.

### **Cambio entre formulaciones orales de la ciclosporina**

El cambio de una formulación oral de la ciclosporina a otra debe efectuarse con precaución y bajo supervisión médica. Al introducir la nueva formulación, se deben vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina para asegurarse de que alcancen los niveles previos al cambio.

### **Modo de administración**

#### **Administración oral**

Las cápsulas Sandimmun deben tomarse enteras.

Justo antes de tomar la solución oral Sandimmun, diluirla en un recipiente de vidrio (no de plástico) con una bebida fría a base de chocolate, leche, jugo de fruta o refresco de cola, agitarla bien y beberla de inmediato. Por su posible interferencia con el sistema enzimático dependiente del P450, debe evitarse la dilución con jugo de pomelo. La jeringa no debe entrar en contacto con el diluyente. Añadir un poco más de diluyente para enjuagar el vaso y beber la mezcla para asegurarse de recibir la dosis completa. La jeringa no debe enjuagarse sino limpiarse por fuera con un paño seco para eliminar las gotas residuales de solución.

#### **Administración intravenosa**

En vista del riesgo de anafilaxia, el concentrado Sandimmun para solución de infusión se reserva exclusivamente a pacientes con trasplante de órgano que no pueden tomar el medicamento por vía oral (p. ej., justo después de una intervención quirúrgica) o con posibles alteraciones de la absorción de formas orales debido a episodios de trastornos gastrointestinales. En tales casos se recomienda cambiar lo antes posible a la forma oral. Otra indicación aceptada del concentrado para solución de infusión es el tratamiento inicial de pacientes con trasplante de médula ósea.

El concentrado para solución de infusión debe diluirse en una proporción de 1:20 a 1:100 con solución fisiológica o con solución glucosada al 5% y debe administrarse por infusión intravenosa lenta durante 2 a 6 horas.

Una vez abierta la ampolla, su contenido debe usarse inmediatamente. Las soluciones de infusión diluidas deben desecharse después de 24 horas.

### **Nuevas precauciones y advertencias**

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Todas las indicaciones

### Supervisión médica

Solo deben recetar Sandimmun médicos experimentados en el tratamiento inmunodepresor y que estén en condiciones de ofrecer un seguimiento adecuado, incluidas exploraciones físicas completas regulares, mediciones de la tensión arterial y control de los parámetros de laboratorio de seguridad. Los pacientes trasplantados que reciben el medicamento deben ser atendidos en instalaciones equipadas con recursos médicos y de laboratorio adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe recibir información completa que permita efectuar el seguimiento del paciente.

### Aceite de ricino polietoxilado contenido en la formulación intravenosa y reacciones anafilactoides

El concentrado Sandimmun para solución de infusión contiene aceite de ricino polietoxilado, que puede provocar reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa. Tales reacciones pueden consistir en rubefacción de la cara y la parte superior del tórax y edema pulmonar no cardiogénico con síndrome de dificultad respiratoria, disnea, sibilancias, variaciones de la tensión arterial y taquicardia. Por lo tanto, se requieren precauciones especiales en pacientes que han recibido anteriormente, por inyección o infusión intravenosas, preparaciones con aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, productos que contienen Cremophor® EL) y en pacientes con predisposición alérgica. Así, los pacientes tratados con el concentrado Sandimmun para solución de infusión deben permanecer en observación continua por lo menos durante los 30 minutos siguientes al inicio de la infusión y luego regularmente. En caso de anafilaxia, la infusión debe interrumpirse. Siempre deben estar accesibles junto a la cama una solución acuosa de adrenalina al 1:1000 y una fuente de oxígeno. La administración profiláctica de un antihistamínico (bloqueador H1 + H2), antes del concentrado Sandimmun para solución de infusión, ha permitido evitar reacciones anafilactoides.

### Linfomas y otras neoplasias

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina aumenta el riesgo de desarrollar linfomas y otros tipos de cáncer, en particular de la piel. Este aumento del riesgo parece relacionarse con el grado y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de determinados fármacos. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los regímenes terapéuticos con varios inmunodepresores (incluida la ciclosporina), ya que pueden conducir a trastornos linfoproliferativos y tumores de órganos sólidos, a veces mortales.

En vista del riesgo potencial de cáncer de la piel, se debe advertir a los pacientes tratados con Sandimmun que eviten la exposición excesiva a la luz ultravioleta.

### Infecciones

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina predispone al paciente al desarrollo de un amplio espectro de infecciones bacterianas, micóticas, parasitarias y víricas, a menudo causadas por patógenos oportunistas. En pacientes tratados con la ciclosporina se ha observado la activación de infecciones latentes por poliomavirus que pueden conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropatías asociadas con el virus BK (NVBK) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el virus JC. Estas afecciones se asocian frecuentemente con un elevado grado de inmunodepresión y deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos cuya función renal se está deteriorando o que presentan síntomas neurológicos. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales. Deben aplicarse estrategias profilácticas y terapéuticas eficaces, especialmente en los pacientes que reciben un tratamiento inmunodepresor crónico con varios medicamentos.

#### **Nefrotoxicidad aguda y crónica**

Durante las primeras semanas del tratamiento con Sandimmun pueden presentarse frecuentemente elevaciones de las concentraciones séricas de creatinina y urea que pueden constituir complicaciones graves. Estos trastornos funcionales dependen de la dosis, son reversibles y suelen responder a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo pueden desarrollarse trastornos renales estructurales en algunos pacientes (p. ej., hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial); en los pacientes con trasplante renal, tales trastornos deben diferenciarse de las alteraciones vinculadas al rechazo crónico. Es preciso vigilar de cerca los parámetros de la función renal, ya que, si se detectan valores anormales, podría ser necesario reducir la dosis.

#### **Hepatotoxicidad y lesión hepática**

Sandimmun también puede provocar elevaciones reversibles de la bilirrubina sérica y a veces de las enzimas hepáticas, en función de la dosis. Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se han notificado desenlaces mortales). Se requiere una estricta vigilancia de los parámetros de la función hepática, ya que, si se detectan valores anormales, podría ser necesario reducir la dosis.

#### **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

En los pacientes de edad avanzada, la función renal debe ser objeto de una vigilancia particularmente cuidadosa.

#### **Supervisión de las concentraciones de ciclosporina en pacientes trasplantados**

En los pacientes trasplantados tratados con Sandimmun, la supervisión regular de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina representa una medida de seguridad importante.

El método preferido para medir las concentraciones sanguíneas de ciclosporina consiste en utilizar un anticuerpo monoclonal específico (determinación del fármaco original), o bien, un método de cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC) que también permite determinar las concentraciones del compuesto original. Si se utiliza plasma o suero, debe seguirse un protocolo de separación normalizado (tiempo y temperatura). Para la supervisión inicial de los pacientes con trasplante de hígado debe usarse o bien el anticuerpo monoclonal específico o bien mediciones en paralelo con el anticuerpo monoclonal específico y el anticuerpo monoclonal inespecífico para garantizar la administración de una dosis que produzca una inmunodepresión adecuada.

Cabe recordar que la concentración de ciclosporina en la sangre, el plasma o el suero no es más que uno de los numerosos factores que influyen en el estado clínico del paciente. Por lo tanto, los resultados solo representan una guía para ajustar la dosis tomando en cuenta los demás parámetros clínicos y de laboratorio.

### Hipertensión

El tratamiento con Sandimmun requiere un control regular de la tensión arterial. En caso de hipertensión, debe emprenderse un tratamiento antihipertensivo adecuado, de preferencia con un antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de la ciclosporina, por ejemplo, el isradipino.

### Aumento de los lípidos en sangre

Puesto que Sandimmun ha provocado en raras ocasiones una elevación leve y reversible de las concentraciones sanguíneas de lípidos, es aconsejable efectuar determinaciones de los lípidos antes y después del primer mes de tratamiento. Si se detecta un aumento de los lípidos, debe considerarse una dieta con un bajo contenido de grasas y, si es adecuado, reducir la dosis.

### Hiperpotasemia

La ciclosporina aumenta el riesgo de hiperpotasemia, sobre todo en los pacientes con disfunción renal. También se requiere precaución al coadministrar la ciclosporina con medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II) y medicamentos que contienen potasio, así como en pacientes que siguen una dieta con un alto contenido de potasio. En tales casos se recomienda controlar las concentraciones de potasio.

### Hipomagnesemia

La ciclosporina favorece la eliminación de magnesio, lo que puede conducir a hipomagnesemia sintomática, especialmente durante el periodo peritrasplante. Por

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

lo tanto, se recomienda vigilar las concentraciones séricas de magnesio durante dicho periodo, sobre todo en presencia de síntomas o signos neurológicos. Si se considera necesario, administrar suplementos de magnesio.

### Hiperuricemia

Se requiere precaución en pacientes con hiperuricemia.

### Vacunas vivas atenuadas

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces; debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

### Interacciones

Debe tenerse precaución al coadministrar el lercanidipino y la ciclosporina.

Cuando la ciclosporina se coadministra con sustratos de la bomba de expulsión de fármacos (glucoproteína P, gpP) o sustratos de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP) como el aliskireno, el dabigatrán o el bosentán, puede elevar las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos. No se recomienda la coadministración de ciclosporina y aliskireno y debe evitarse la coadministración con dabigatrán o bosentán. Tales recomendaciones se deben a los posibles efectos clínicos de estas interacciones.

### Excipientes especiales: Etanol

El contenido de etanol debe tenerse en cuenta al administrar el medicamento a mujeres embarazadas o que amamantan, a pacientes con hepatopatía o epilépticos, a pacientes alcohólicos o en caso de administración de Sandimmun a niños.

### Conducción y uso de máquinas

Sandimmun puede causar trastornos neurológicos y visuales. Se debe actuar con cautela cuando se conduzca un vehículo a motor o se utilicen máquinas. No se han llevado a cabo estudios de los efectos de Sandimmun sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante

No deben recibir ciclosporina los pacientes con disfunción renal (excepto aquellos con síndrome nefrótico y un grado aceptable de disfunción renal), hipertensión descompensada, infecciones no controladas o cualquier tipo de cáncer.

### Precauciones adicionales en la uveítis endógena

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, se requieren evaluaciones frecuentes de esta; si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, debe reducirse entre un 25% y un 50% la

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dosis de Sandimmun. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio.

Sandimmun debe administrarse con precaución en pacientes con el síndrome de Behçet, en cuyo caso debe vigilarse cuidadosamente el estado neurológico. Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun en niños con uveítis endógena.

#### Precauciones adicionales en el síndrome nefrótico

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, se requieren evaluaciones frecuentes de esta; si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Los pacientes con disfunción renal deben recibir inicialmente 2,5 mg/kg al día y ser objeto de una vigilancia muy estricta.

En algunos pacientes puede ser difícil detectar una disfunción renal inducida por Sandimmun debido a los trastornos renales relacionados con el síndrome nefrótico en sí. Esto explica por qué, en casos raros, se han observado trastornos renales estructurales asociados con Sandimmun sin elevaciones de la creatininemia. Por lo tanto, debe considerarse la biopsia renal en los pacientes con nefropatía de cambios mínimos corticodependiente que han recibido Sandimmun durante más de 1 año.

Se han notificado ocasionalmente casos de cáncer (entre otros, linfoma de Hodgkin) en pacientes con síndrome nefrótico tratados con inmunodepresores (incluida la ciclosporina).

#### Precauciones adicionales en la artritis reumatoide

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y luego cada mes. Al cabo de 6 meses de tratamiento, la creatinina sérica debe medirse cada 4 a 8 semanas en función de la estabilidad de la enfermedad, los medicamentos coadministrados y las enfermedades concomitantes. Se requieren controles más frecuentes si se incrementa la dosis de Sandimmun, si se inicia un tratamiento concomitante con un antiinflamatorio no esteroide o si se aumenta la dosis.

Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse la dosis de Sandimmun. Si el aumento sobrepasa el 50%, se debe reducir la dosis al menos un 50%. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**También podría ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un antihipertensivo adecuado.**

**Con todos los tratamientos inmunodepresores crónicos (incluida la ciclosporina), conviene tener en mente el aumento del riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Se tendrá especial precaución en caso de combinación de Sandimmun con el metotrexato.**

#### **Precauciones adicionales en la psoriasis**

**Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones pueden efectuarse cada mes. Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, se debe reducir la dosis al menos un 50%. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.**

**También se recomienda suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un tratamiento adecuado.**

**Los pacientes de edad avanzada pueden recibir el tratamiento solamente en caso de psoriasis incapacitante, vigilando estrictamente la función renal.**

**Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun en niños con psoriasis.**

**Se ha informado del desarrollo de neoplasias (en particular, de la piel) en pacientes psoriásicos tratados con Sandimmun, al igual que con el tratamiento convencional. Antes de emprender el tratamiento con Sandimmun deben tomarse biopsias de las lesiones cutáneas que no sean características de la psoriasis y que se sospeche que sean malignas o premalignas. Los pacientes con lesiones cutáneas malignas o premalignas no deben recibir Sandimmun sino hasta después de haber recibido un tratamiento adecuado para tales lesiones y únicamente si no existe ninguna otra opción terapéutica.**

**Algunos pacientes tratados con Sandimmun han presentado trastornos linfoproliferativos que han respondido a la retirada rápida del medicamento.**

**Los pacientes tratados con Sandimmun no deben recibir radiación ultravioleta B ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento.**

## Precauciones adicionales en la dermatitis atópica

Dado que Sandimmun puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones pueden efectuarse cada mes.

Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, se debe reducir la dosis al menos un 50%. Estas recomendaciones son válidas, aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

También se recomienda suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un tratamiento adecuado. Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun en niños con dermatitis atópica.

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir el tratamiento solamente en caso de dermatitis atópica incapacitante, vigilando estrictamente la función renal.

Las agudizaciones de la dermatitis atópica se acompañan frecuentemente de linfadenopatía benigna que desaparece sistemáticamente de forma espontánea o con la mejoría general de la enfermedad. La linfadenopatía detectada durante el tratamiento con la ciclosporina debe ser objeto de una vigilancia regular. Si la linfadenopatía persiste a pesar de haber mejorado la actividad de la enfermedad, debe efectuarse una biopsia como medida de precaución para descartar la presencia de un linfoma.

Antes de emprender el tratamiento con Sandimmun hay que esperar que desaparezcan las infecciones activas de herpes simple; sin embargo, estas no constituyen por sí solas un motivo para interrumpir la administración si aparecen durante el tratamiento, a menos que la infección sea severa.

Las infecciones cutáneas causadas por *Staphylococcus aureus* no constituyen una contraindicación absoluta al tratamiento con Sandimmun, pero deben controlarse con antibacterianos adecuados. Debe evitarse la eritromicina oral porque se sabe que puede elevar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina; si no existe alternativa, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, la función renal y los efectos secundarios de la ciclosporina.

Los pacientes tratados con Sandimmun no deben recibir radiación ultravioleta ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento.

## Nuevas reacciones adversas

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Resumen del perfil toxicológico

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de la ciclosporina consisten en disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómito.

Muchos efectos secundarios del tratamiento con la ciclosporina dependen de la dosis y responden a una reducción de esta. El espectro general de los efectos secundarios es prácticamente idéntico en todas las indicaciones; no obstante, existen algunas diferencias de incidencia e intensidad. Como consecuencia de las mayores dosis iniciales y de la mayor duración del tratamiento de mantenimiento después de un trasplante, los efectos secundarios son más frecuentes y suelen ser más intensos en los pacientes con trasplante que en aquellos tratados para otras indicaciones.

Se han observado reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa.

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, aumenta el riesgo de infecciones (víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias), que pueden ser generalizadas o localizadas. Puede producirse asimismo una agravación de las infecciones preexistentes. La reactivación de infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales.

Los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están sujetos a un mayor riesgo de linfoma o trastornos linfoproliferativos y otros tipos de cáncer, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer aumenta cuanto mayores son la intensidad y la duración del tratamiento. Algunos cánceres pueden ser mortales.

## Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se clasifican por órgano, aparato o sistema según el diccionario MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia y dentro de cada grupo de frecuencia, se especifican por orden decreciente de gravedad, aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidos los casos aislados.

## Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Leucopenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia, hiperglucemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Temblor, cefalea
Frecuentes	Convulsiones, parestesia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Hipertensión (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Frecuentes	Rubefacción
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, molestia abdominal, diarrea, hiperplasia gingival
Frecuentes	Úlcera péptica
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	Hepatotoxicidad (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentes	Acné, erupción
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Muy frecuentes	Disfunción renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Raros	Trastornos menstruales
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Fiebre, edema

### Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas se han registrado desde la comercialización de Sandimmun en forma de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, no es posible dar una estimación fiable de su frecuencia, por lo que se han clasificado en la categoría de «frecuencia desconocida». En la Tabla 2 a continuación, las reacciones adversas se

clasifican por órgano, aparato o sistema según el diccionario MedDRA y, dentro de cada categoría de trastornos, se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente y en la literatura científica (frecuencia desconocida)**

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia, trombocitopenia

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia

**Trastornos del sistema nervioso**

Encefalopatía, incluido el síndrome de encefalopatía posterior reversible, signos y síntomas como convulsiones, confusión, desorientación, hiporreactividad, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelar, edema del disco óptico, incluido papiledema con posible trastorno visual secundario a hipertensión intracraneana benigna, neuropatía periférica, migraña

**Trastornos gastrointestinales**

Pancreatitis aguda

**Trastornos hepato biliares**

Hepatotoxicidad y lesión hepática que pueden incluir colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, a veces mortales (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Hipertricosis

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Miopatía, espasmo muscular, mialgia, debilidad muscular, dolor en las extremidades inferiores

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Ginecomastia

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Fatiga, aumento de peso

**Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas**

**Hepatotoxicidad y lesión hepática**

Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se notificaron desenlaces mortales.

**Nefrotoxicidad aguda y crónica**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ICN), entre ellos la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están expuestos a un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Se han notificado casos con Sandimmun durante los ensayos clínicos y desde la homeostasis iónica como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Las alteraciones morfológicas crónicas notificadas consistieron en hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

#### **Dolor de extremidades inferiores**

Se han notificado casos aislados de dolor de extremidades inferiores asociados con la ciclosporina. En la literatura científica también se ha descrito esta reacción adversa como un componente del síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina.

#### **Nuevas interacciones**

Se han notificado interacciones entre la ciclosporina y numerosos medicamentos; a continuación, figura una lista de los medicamentos cuya interacción con la ciclosporina está bien documentada y puede tener implicaciones clínicas.

#### **Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante**

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

#### **Interacciones que deben tenerse en cuenta**

Se requiere precaución al coadministrar medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II) o medicamentos que contienen potasio, ya que pueden producirse aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio.

Después de la coadministración de ciclosporina y lercanidipino, se triplicó el AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de este último, mientras que el AUC de la ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución al coadministrar la ciclosporina junto con el lercanidipino.

Debe tenerse precaución al combinar la ciclosporina con el metotrexato en la artritis reumatoide debido al riesgo de sinergia nefrotóxica.

#### **Interacciones que aumentan o reducen las concentraciones de ciclosporina y que deben tenerse en cuenta**

Se sabe que distintos fármacos aumentan o disminuyen las concentraciones de ciclosporina en el plasma o la sangre, generalmente mediante la inhibición o la inducción de enzimas que participan en el metabolismo de la ciclosporina, en

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

particular la forma CYP3A4. La ciclosporina es un sustrato de la gpP, por lo que los inhibidores o inductores de la gpP pueden alterar las concentraciones de ciclosporina.

Si no se puede evitar la coadministración de medicamentos que se sabe que interactúan con la ciclosporina, deben seguirse estas recomendaciones básicas:

- En pacientes trasplantados: determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustes de la dosis, sobre todo durante la introducción o el retiro del medicamento coadministrado.
- Indicaciones distintas del trasplante: es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina en estos pacientes, pues no se ha definido perfectamente la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico. Si se coadministran medicamentos que se sabe que aumentan las concentraciones de ciclosporina, puede ser más adecuado valorar frecuentemente la función renal y vigilar de cerca los efectos secundarios de la ciclosporina, en lugar de medir las concentraciones sanguíneas.

#### Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina por vía intravenosa, rifampicina, octreotida, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (hipérico o hierba de san Juan), ticlopidina, sulfonpirazona, terbinafina, bosentán.

#### Fármacos que elevan las concentraciones de ciclosporina

Antibióticos de la familia de los macrólidos (p. ej., eritromicina, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis altas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colquicina, nefazodona.

Otras interacciones importantes Interacciones con alimentos y bebidas

Se ha informado que la ingesta simultánea de una comida de alto contenido en grasas o de jugo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina.

#### Interacciones que provocan un aumento potencial de la nefrotoxicidad

Durante la coadministración de un medicamento que puede producir sinergia nefrotóxica, debe vigilarse de cerca la función renal (en particular la creatinina sérica). Si la disfunción renal es significativa, debe reducirse la dosis del medicamento coadministrado o considerarse otra opción terapéutica.

Debe tenerse precaución al utilizar la ciclosporina con otros medicamentos que producen una sinergia nefrotóxica tales como: aminoglucósidos (incl. gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroideos (incl. diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalán, antagonistas de los receptores H2 de la histamina (p. ej.,

cimetidina, ranitidina), metotrexato (véase el apartado «Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante»).

Debe evitarse la coadministración con el tacrólimus debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Se ha determinado que la coadministración de diclofenaco y ciclosporina provoca un aumento significativo de la biodisponibilidad del diclofenaco, cuya consecuencia puede ser una disfunción renal reversible. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenaco se debe muy probablemente a una reducción de su considerable efecto de primer paso. No se prevé un aumento de la biodisponibilidad de los antiinflamatorios no esteroideos con un efecto de primer paso limitado (p. ej., ácido acetilsalicílico) al administrarlos junto con la ciclosporina. En el caso de los antiinflamatorios no esteroideos con un importante metabolismo de primer paso (p. ej., diclofenaco), la dosis debe ser inferior a la que se utilizaría en pacientes no tratados con la ciclosporina.

En portadores de injertos se han notificado casos aislados de trastornos importantes pero reversibles de la función renal (con elevaciones consecuentes de la creatinina sérica) después de la coadministración de derivados del ácido fíbrico (p. ej., bezafibrato, fenofibrato). Por lo tanto, debe vigilarse de cerca la función renal de tales pacientes. En caso de trastorno grave de la función renal debe suspenderse la coadministración.

#### **Interacción que provoca un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival**

La administración concomitante de nifedipino y ciclosporina puede provocar un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival con respecto a la observada con la ciclosporina sola. Debe evitarse la coadministración del nifedipino en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como un efecto secundario de la ciclosporina.

#### **Interacciones que provocan un aumento de las concentraciones de otros fármacos**

La ciclosporina también es un inhibidor de la forma CYP3A4 y de la gpP (bomba de expulsión de fármacos) y puede elevar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de estas.

La ciclosporina puede reducir la depuración de digoxina, colquicina, prednisolona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), etopósido, aliskireno, bosentán o dabigatrán.

En varios pacientes que tomaban digoxina se observó una toxicidad digitálica severa en los días siguientes al inicio de la administración de la ciclosporina. También varios informes describieron la capacidad de la ciclosporina de potenciar los efectos tóxicos de la colquicina tales como miopatía y neuropatía, sobre todo en pacientes con disfunción renal. Si se utilizan digoxina o colquicina junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de la digoxina o la colquicina, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la literatura médica y desde la comercialización del producto se han notificado casos de miotoxicidad que pueden incluir mialgia y adinamia, miositis y rabiomiólisis al coadministrar la ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y, raramente, fluvastatina. Cuando se coadministran con la ciclosporina, debe reducirse la dosis de estas estatinas según las recomendaciones de la información de prescripción. Puede ser necesario suspender temporal o definitivamente el tratamiento con estatinas en pacientes que presentan signos o síntomas de miopatía o factores de riesgo que predisponen a lesiones renales severas, tales como insuficiencia renal secundaria a la rabiomiólisis.

Si se utilizan digoxina, colquicina o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de los fármacos, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica en estudios que utilizaron el everólimus o el sirólimus junto con dosis completas de ciclosporina para microemulsión. Este efecto suele ser reversible tras la reducción de la dosis de ciclosporina. El everólimus y el sirólimus solo tuvieron una influencia mínima en la farmacocinética de la ciclosporina. La coadministración de ciclosporina aumenta significativamente las concentraciones sanguíneas de everólimus y sirólimus.

La ciclosporina puede elevar las concentraciones plasmáticas de repaglinida y, por consiguiente, el riesgo de hipoglucemia.

La coadministración de bosentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al bosentán y una disminución del 35% de la exposición a la ciclosporina.

Después de la coadministración de ciclosporina y aliskireno, la  $C_{máx}$  (concentración plasmática máxima) del aliskireno aumentó aproximadamente 2,5 veces y su AUC, aproximadamente 5 veces. No obstante, no se observaron modificaciones importantes del perfil farmacocinético de la ciclosporina.

La coadministración de dabigatrán y ciclosporina da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán porque la ciclosporina inhibe la gpP. Habida cuenta del estrecho índice terapéutico del dabigatrán, una elevación de la concentración plasmática puede aumentar el riesgo hemorrágico.

La administración de dosis repetidas de ambrisentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al ambrisentán, mientras que la exposición a la ciclosporina aumentó solo marginalmente (alrededor de un 10%).

Tras la coadministración por vía intravenosa de antibióticos de la familia de las antraciclinas (p. ej., doxorubicina, mitoxantrona, daunorubicina) y dosis muy

Acta No. 10 de 2023 SEMNINMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

elevadas de ciclosporina en pacientes con cáncer, se observó un aumento significativo de la exposición a las antraciclinas.

**Interacciones que provocan una disminución de las concentraciones de otros fármacos**

La coadministración de ciclosporina y micofenolato sódico o micofenolato mofetilo en pacientes trasplantados puede reducir la exposición media al ácido micofenólico en un 20%-50% en comparación con otros inmunodepresores. Debe tenerse en cuenta esta información cuando se coadministran estos fármacos.

La coadministración de una dosis única de ciclosporina (200 o 600 mg) con una dosis única de eltrombopag (50 mg) redujo el AUC(0-∞) plasmática del eltrombopag en un 18%-24% y la C en un 25%-39%. Esta disminución de la exposición no se considera clínicamente trascendente.

Con respecto a la declaración sucinta, la Sala no se pronuncia dado que no es un documento definido en el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de insertos/IPP de la "GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS"- Código: ASS-RSA-GU044.

#### 3.4.1.7. PLAVIX® 75 mg

Expediente : 227428  
Radicado : 20211170483 / 20221220355  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 75 mg de Clopidogrel

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Antiagregante plaquetario.

Indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida.

Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: Angina inestable/infarto de miocardio de onda no -q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular:

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la vitamina k (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.

Insuficiencia hepática grave.

Hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022004981 emitido mediante Acta N° 02 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.4.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto CCDSv29\_03Jun2021. Revisión 12/09/2022 allegada mediante radicado
- IPP CCDSv29\_03Jun2021. Revisión 12/09/2022 allegada mediante radicado No. 20221220355

Nuevas indicaciones

Antiagregante plaquetario.

Clopidogrel está indicado en:

- Pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida.
- Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no -Q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Clopidogrel en combinación con ASA está indicado en:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes adultos con Ataque Isquémico Transitorio (AIT) de moderado a alto riesgo de puntuación ABCD2  $\geq 4$  (Edad, Presión arterial, Características clínicas, Duración y Diagnóstico de diabetes mellitus) o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI) menor de moderado a alto riesgo con NIHSS  $\leq 3$  (Escala de accidentes cerebrovasculares de los I dentro de las 24 horas del evento de AIT o ACVI).

- Prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con ASA está indicado para la prevención de eventos aterotromboticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211170483 / 20221220355 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022004981 emitido mediante Acta N° 02 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.4.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones, inserto CCDSv29\_03Jun2021 (revisión 12/09/2022) e IPP CCDSv29\_03Jun2021 (revisión 12/09/2022) allegada mediante radicado No. 20221220355, para el medicamento Plavix® 75 mg.

En su respuesta al Auto, en relación con explicar con mayor detalle el mayor número de muertes en el grupo de pacientes que recibió clopidogrel, el interesado anexa reporte del estudio clínico POINT, el cual incluye tablas con información sobre los motivos de muerte en los dos grupos de tratamiento, e información sucinta sobre las muertes. La Sala considera que, si bien las causas de muerte no parecen estar relacionadas con sangrado, persiste la incertidumbre en relación con una posible mayor mortalidad en quienes reciben clopidogrel más ácido acetil salicílico (ASA) comparado con quienes reciben solo ASA y que el efecto observado en la variable principal compuesta (ACV isquémico, infarto de miocardio o muerte por enfermedad isquémica vascular) 4,6% vs 6,35%, parece depender de la disminución de ACV isquémico (4,6% vs 6,3%) pero puede aumentar la mortalidad por todas las causas (19/721; 2,6%) versus 12/674 1,78%). Adicionalmente, con respecto a los eventos adversos de especial interés, se produjeron hemorragias menores en 40 pacientes (1,6%) que recibieron clopidogrel + aspirina y en 13 (0,5%) que recibieron placebo + aspirina (HR, 3,12; IC 95%, 1,67 a 5,83;  $P < 0,001$ ). La hemorragia grave se produjo en 21 de 2398 pacientes (0,9%) que recibieron clopidogrel + aspirina y en 6 de 2421 pacientes (0,2%) que recibieron placebo + aspirina (HR: 3,57; IC 95%: 1,44-8,85;  $P = 0,003$ ). La disminución de los accidentes cerebrovasculares con el tratamiento con clopidogrel + aspirina aumentó el riesgo de 3,57 veces (según el tratamiento) de las hemorragias graves. Con base en lo anterior la Sala considera que los datos disponibles no permiten establecer un balance beneficio/riesgo favorable para el uso de clopidogrel en la indicación solicitada.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En relación con la pertinencia de precisar las indicaciones previamente aprobadas manifiesta que no está de acuerdo y señala que están alineadas con el CCDS v29, el SmPC de la unión europea del 7 de enero de 2022 y con las indicaciones de otros medicamentos registrados en Colombia con el mismo principio activo, sin embargo, propone una redacción alternativa que mantiene la mención a efectos terapéuticos “prevención primaria o secundaria de eventos trombóticos”. La Sala se permite aclarar que en el Artículo 2 del Decreto 677 de 1995 se define indicaciones como “Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento.”, y que considera inconveniente hacer alusión a efectos terapéuticos en el apartado de indicaciones, es información desbalanceada que induce a interpretación inadecuada de posibles beneficios y se presta a uso inadecuado de medicamentos. La Sala ha expresado en varias oportunidades que la información sobre probables beneficio debe ir acompañada de la magnitud del efecto y de los probables efectos adversos con sus respectivas magnitudes en el apartado de información clínica.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar la ampliación de indicación solicitada (*“Pacientes adultos con Ataque Isquémico Transitorio (AIT) de moderado a alto riesgo de puntuación ABCD2 =4 (Edad, Presión arterial, Características clínicas, Duración y Diagnóstico de diabetes mellitus) o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI) menor de moderado a alto riesgo con NIHSS = 3 (Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de la Salud) dentro de las 24 horas del evento de AIT o ACVI.”*) y aclara que las indicaciones para todos los medicamentos que tengan como principio activo clopidogrel son:

#### Medicamento alternativo a ácido acetilsalicílico (AAS):

En pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.

En terapia de adición al ASS en pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo: -

-Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea.

-Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

En terapia de adición al ASS en pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo.

En relación con la información para prescribir el interesado debe incluir el siguiente texto en posología:

Debido a los datos clínicos limitados en pacientes  $\geq 75$  años con ICP IAMSEST, y al aumento del riesgo de sangrado, el uso de la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel debe considerarse solo después de una evaluación individual del riesgo de sangrado del paciente por parte del médico.

En el apartado de posología en relación con pacientes con falla renal o hepática debe mencionar que la información disponible es limitada.

El inserto y la IPP deben ajustarse al presente concepto.

#### 3.4.1.8. VIMPAT® TABLETAS 50 mg

Expediente : 20010102  
Radicado : 20221220487  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 50 mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

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

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

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:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- IPP versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado 20221220487
- Inserto versión VIMPAT Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado 20221220487

### Nuevas indicaciones

#### Crisis de inicio focal

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

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

#### Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas

Vimpat® está indicado en terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico- clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

### Nuevas contraindicaciones

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

### Nueva dosificación / grupo etario

#### Posología:

##### •Adultos

- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años (en el tratamiento de crisis de inicio focal)

#### Monoterapia inicial

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 en terapia de adición 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.

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

- Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos (en el tratamiento de las crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis primarias tónico – clónicas generalizadas)

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 una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

#### Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga de lacosamida

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

### Descontinuación

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

### Poblaciones Especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La osamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

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

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

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg): Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

Terapia de Adición (para el tratamiento de crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas primarias generalizadas)

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

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

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante, para crisis de inicio focal y crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (terapia de adición) \*

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

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en niños o adolescentes con un peso de 50 Kg o más, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única por vía oral. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

#### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.  
El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.  
Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.  
Las tabletas no deben ser partidas.

#### Nuevas precauciones o advertencias

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

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

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

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

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

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

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

**Ideación suicida y trastornos de la conducta:** Se ha reportado ideación suicida y trastornos de la conducta 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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

suicida y trastornos de la conducta. 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 de la conducta 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 de la conducta.

Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

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 1,855 pacientes con crisis de inicio focal, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. 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 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% 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 lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

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

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en un estudio realizado en acientes de 4 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo agrupados en crisis de inicio focal. La reacción adversa adicional notificada en pacientes con CTCGP fue la epilepsia mioclónica (2.5% en el grupo con lacosamida y 0% en el grupo de placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 9.1% en el grupo de lacosamida y del 4.1% en el grupo de placebo.

#### •Listado de Reacciones Adversas

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

#### •Trastornos del sistema inmune.

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

#### •Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

#### •Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Epilepsia mioclónica, ataxia, nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

#### •Trastornos oftalmológicos.

Muy frecuente: Diplopía. visión borrosa.

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

#### •Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

#### •Trastornos del tracto gastrointestinal.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos hepatobiliares.

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido).

Poco frecuente: Urticaria.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.

Poco frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.

Poco frecuente: Sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.

Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 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 = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). 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.

Se han observado anomalías en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio focal,

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/ 1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/ 548) de los pacientes tratados con placebo.

- 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.

- Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia  $\geq 5\%$ ) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

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

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso.

Discinesia, crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del Estado Epiléptico).

- Trastornos cardíacos.

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

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

#### Población pediátrica

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

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

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

#### Nuevas interacciones

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

### 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 focales 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.

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

### Anticonceptivos orales

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

### Otros

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de IPP e inserto versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial 20221220487 para el medicamento Vimpat tabletas recubiertas que contiene como principio activo lacosamida 50mg.

La modificación de indicaciones incluye un cambio menor en la indicación previamente aprobada y la nueva indicación “terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores”

Como soporte para la nueva indicación presenta un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, con asignación aleatoria 1:1, de 24 semanas de tratamiento NCT02408523 (SP0982), que incluyó 242 pacientes mayores de 4 años con epilepsia idiopática generalizada que presentan crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) no controladas con 1 a 3 medicamentos antiepilépticos. El resultado principal de eficacia fue el tiempo hasta la segunda CTCGP HR: 0,54 (IC 95% 0.377 a 0.774), se presentaron 49 episodios de CTCGP en 118 pacientes que recibieron lacosamida y 76 en 121 de los que recibieron placebo; se encontraron resultados similares en variables secundarias de eficacia evaluadas. Los eventos adversos presentados fueron los ya conocidos para lacosamida: mareo, somnolencia, náusea, cefalea y elevación de transaminasas; se encontró que los pacientes que reciben lacosamida tienen mayor riesgo de iniciar o empeorar crisis mioclónicas.

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Modificación de interacciones**
- **IPP versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado 20221220487**
- **Inserto versión VIMPAT Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado 20221220487**

### **Nuevas indicaciones**

#### **Crisis de inicio focal**

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

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

#### **Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas**

**Vimpat® está indicado en terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.**

### **Nuevas contraindicaciones**

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

**Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.**

### **Nueva dosificación / grupo etario**

#### **Posología:**

##### **•Adultos**

- **Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años (en el tratamiento de crisis de inicio focal)**

#### **Monoterapia inicial**

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 en terapia de adición 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.

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

- **Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos (en el tratamiento de las crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis primarias tónico – clónicas generalizadas)**

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 una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

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

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia en el tratamiento de crisis de inicio focal o terapia de adición en el tratamiento de crisis de inicio focal o terapia de adición en el tratamiento de crisis tónico – clónicas primarias generalizadas) también se puede iniciar 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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como Estado Epiléptico.

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

### Descontinuación

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

### Poblaciones Especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La osamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

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

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

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

- **Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg):** Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

**Terapia de Adición (para el tratamiento de crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas primarias generalizadas)**

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

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

**Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante, para crisis de inicio focal y crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (terapia de adición) \***

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

### Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

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

### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

### Nuevas precauciones o 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.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

**Ideación suicida y trastornos de la conducta:** Se ha reportado ideación suicida y trastornos de la conducta 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 de la conducta. 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 de la conducta 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 de la conducta.

**Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

## Nuevas reacciones adversas

## Estudios clínicos

### •Panorama General

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,855 pacientes con crisis de inicio focal, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. 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 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% 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 lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

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

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en un estudio realizado en pacientes de 4 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo agrupados en crisis de inicio focal. La reacción adversa adicional notificada en pacientes con CTCGP fue la epilepsia mioclónica (2.5% en el grupo con lacosamida y 0% en el grupo de placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 9.1% en el grupo de lacosamida y del 4.1% en el grupo de placebo.

#### •Listado de Reacciones Adversas

La siguiente lista muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq$

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1/100 a < 1/10), poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a < 1/100). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

•Trastornos del sistema inmune.

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

•Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

•Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Epilepsia mioclónica, ataxia, nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

•Trastornos oftalmológicos.

Muy frecuente: Diplopía. visión borrosa.

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

•Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

•Trastornos del tracto gastrointestinal.

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

•Trastornos hepatobiliares.

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

•Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido).

Poco frecuente: Urticaria.

•Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.

Poco frecuente: Espasmos musculares.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.**

**Frecuente:** Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.

**Poco frecuente:** Sensación de embriaguez.

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

**Frecuente:** Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 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 = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). 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.

Se han observado anomalías en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio focal, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/ 1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/ 548) de los pacientes tratados con placebo.

- **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.

- **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)**

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia  $\geq 5\%$ ) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

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

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso.

Discinesia, crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del Estado Epiléptico).

- Trastornos cardíacos.

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares.

Incremento en las enzimas hepáticas ( $> 2x$  LSN).

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

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

#### Población pediátrica

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos ( $n = 408$ ) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %), somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

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

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

### Nuevas interacciones

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

### Datos in vitro

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

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

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

### Datos in vivo

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

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

Los inductores enzimáticos fuertes como la rifampicina o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir moderadamente la exposición sistémica a

lacosamida. Por tanto, el inicio o el final del tratamiento con estos inductores enzimáticos debe hacerse con precaución.

### 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 focales 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.

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

### Anticonceptivos orales

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

### Otros

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

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

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

### Unión a proteínas

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

#### **3.4.1.9. VIMPAT® 100 mg TABLETAS**

Expediente : 20010103  
Radicado : 20221220490  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : Laboratorios BIOPAS S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

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

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- IPP versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial
- Inserto versión VIMPAT Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Nuevas indicaciones

##### Crisis de inicio focal

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

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

##### Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas

Vimpat® está indicado en terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico- clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

#### Nuevas contraindicaciones

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

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

#### Nueva dosificación / grupo etario

##### Posología:

###### •Adultos

- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años (en el tratamiento de crisis de inicio focal)

##### 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 en terapia de adición 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.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

•Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos (en el tratamiento de las crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis primarias tónico – clónicas generalizadas)

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 una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

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

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

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

Descontinuación

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

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La osamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

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

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

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

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

• Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg): Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

Terapia de Adición (para el tratamiento de crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas primarias generalizadas)

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad,

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el régimen posológico recomendado depende del peso corporal. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, con una frecuencia no mayor de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

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

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante, para crisis de inicio focal y crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (terapia de adición) \*

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

#### Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

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

#### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

#### Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

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

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

**Ideación suicida y trastornos de la conducta:** Se ha reportado ideación suicida y trastornos de la conducta 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 de la conducta. 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 de la conducta 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 de la conducta.

**Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## 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 1,855 pacientes con crisis de inicio focal, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. 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 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% 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 lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

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

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en un estudio realizado en pacientes de 4 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo agrupados en crisis de inicio focal. La reacción adversa adicional notificada en pacientes con CTCGP fue la epilepsia mioclónica (2.5% en el grupo con lacosamida y 0% en el grupo de placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 9.1% en el grupo de lacosamida y del 4.1% en el grupo de placebo.

### •Listado de Reacciones Adversas

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Trastornos del sistema inmune.

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

- Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

- Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Epilepsia mioclónica, ataxia, nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

- Trastornos oftalmológicos.

Muy frecuente: Diplopía. visión borrosa.

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

- Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

- Trastornos del tracto gastrointestinal.

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos hepatobiliares.

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido).

Poco frecuente: Urticaria.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poco frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.

Poco frecuente: Sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.

Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 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 = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). 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.

Se han observado anormalidades en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio focal, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/ 1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/ 548) de los pacientes tratados con placebo.

- 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.

- Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), parece ser

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia  $\geq 5\%$ ) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

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

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso.

Discinesia, crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del Estado Epiléptico).

- Trastornos cardíacos.

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares.

Incremento en las enzimas hepáticas ( $> 2x$  LSN).

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

#### Población pediátrica

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

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

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

#### Nuevas interacciones

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 substrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

#### Datos in vivo

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

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

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

### 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 focales 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.

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

### Anticonceptivos orales

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

### Otros

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

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

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

### Unión a proteínas

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

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de IPP e inserto versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial 20221220490 para el medicamento Vimpat tabletas recubiertas que contiene como principio activo lacosamida 100mg.

La modificación de indicaciones incluye un cambio menor en la indicación previamente aprobada y la nueva indicación “terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores”

Como soporte para la nueva indicación presenta un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, con asignación aleatoria 1:1, de 24 semanas de tratamiento NCT02408523 (SP0982), que incluyó 242 pacientes mayores de 4 años con epilepsia idiopática generalizada que presentan crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) no controladas con 1 a 3 medicamentos antiepilépticos. El resultado principal de eficacia fue el tiempo hasta la segunda CTCGP HR: 0,54 (IC 95% 0.377 a 0.774), se presentaron 49 episodios de CTCGP en 118 pacientes que recibieron lacosamida y 76 en 121 de los que recibieron placebo; se encontraron resultados similares en variables secundarias de eficacia evaluadas. Los eventos adversos presentados fueron los ya conocidos para lacosamida: mareo, somnolencia, náusea, cefalea y elevación de transaminasas; se encontró que los pacientes que reciben lacosamida tienen mayor riesgo de iniciar o empeorar crisis mioclónicas.

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **IPP versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial. OK**
- **Inserto versión VIMPAT Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial. OK**

**Nuevas indicaciones**

**Crisis de inicio focal**

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## **Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas**

**Vimpat® está indicado en terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.**

### **Nuevas contraindicaciones**

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

**Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.**

### **Nueva dosificación / grupo etario**

#### **Posología:**

##### **•Adultos**

**• Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años (en el tratamiento de crisis de inicio focal)**

#### **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 en terapia de adición 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.

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

•Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos (en el tratamiento de las crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis primarias tónico – clónicas generalizadas)

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 una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

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

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

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

**Descontinuación**

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

**Poblaciones Especiales**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):** No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La osamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

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

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

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

• **Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg):** Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

**Terapia de Adición (para el tratamiento de crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas primarias generalizadas)**

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

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

**Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante, para crisis de inicio focal y crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (terapia de adición) \***

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

### Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

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

### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Nuevas precauciones o advertencias

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

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

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

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

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

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

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

**Ideación suicida y trastornos de la conducta:** Se ha reportado ideación suicida y trastornos de la conducta 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 de la conducta. 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 de la conducta 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 de la conducta.

**Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.**

## **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 1,855 pacientes con crisis de inicio focal, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. 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 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% 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 lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.**

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

**El perfil de seguridad de lacosamida reportado en un estudio realizado en pacientes de 4 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo agrupados en crisis de inicio focal. La reacción adversa adicional notificada en pacientes con CTCGP fue la epilepsia mioclónica (2.5% en el grupo con lacosamida y 0% en el grupo de placebo).**

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 9.1% en el grupo de lacosamida y del 4.1% en el grupo de placebo.

#### •Listado de Reacciones Adversas

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

#### •Trastornos del sistema inmune.

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

#### •Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

#### •Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Epilepsia mioclónica, ataxia, nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

#### •Trastornos oftalmológicos.

Muy frecuente: Diplopía. visión borrosa.

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

#### •Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

#### •Trastornos del tracto gastrointestinal.

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

#### •Trastornos hepatobiliares.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.**

•Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

**Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido).**

**Poco frecuente: Urticaria.**

•Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.

**Poco frecuente: Espasmos musculares.**

•Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

**Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.**

**Poco frecuente: Sensación de embriaguez.**

•Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.

**Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.**

•Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

**El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 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 = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). 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.**

**Se han observado anormalidades en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio focal, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/ 1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/ 548) de los pacientes tratados con placebo.**

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **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.

- **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)**

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia  $\geq 5\%$ ) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

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

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- **Trastornos del sistema nervioso.**

**Discinesia, crisis:** Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del Estado Epiléptico).

- **Trastornos cardíacos.**

**Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.**

- **Trastornos hepatobiliares.**

**Incremento en las enzimas hepáticas ( $> 2x$  LSN).**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

•Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.  
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema.

#### Población pediátrica

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

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

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

#### Nuevas interacciones

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

### 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 focales 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.

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

### Anticonceptivos orales

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

### Otros

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

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

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

#### Unión a proteínas

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

#### 3.4.1.10. VIMPAT® 150 mg TABLETAS

Expediente : 20010104  
Radicado : 20221220494  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

#### Composición:

Cada tableta contiene 150 mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

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

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

**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:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- IPP versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial
- Inserto versión VIMPAT Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial

#### Nuevas indicaciones

##### Crisis de inicio focal

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

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

##### Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas

Vimpat® está indicado en terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico- clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

#### Nuevas contraindicaciones

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

#### Nueva dosificación / grupo etario

##### Posología:

###### •Adultos

- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años (en el tratamiento de crisis de inicio focal)

##### Monoterapia inicial

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 en terapia de adición 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.

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

- Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos (en el tratamiento de las crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis primarias tónico – clónicas generalizadas)

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 una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

#### Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga de lacosamida

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

### Descontinuación

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

### Poblaciones Especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La osamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

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

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

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg): Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

Terapia de Adición (para el tratamiento de crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas primarias generalizadas)

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

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

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante, para crisis de inicio focal y crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (terapia de adición) \*

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

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en niños o adolescentes con un peso de 50 Kg o más, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única por vía oral. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

#### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

#### Nuevas precauciones o advertencias

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

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

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

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

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

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

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

**Ideación suicida y trastornos de la conducta:** Se ha reportado ideación suicida y trastornos de la conducta 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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

suicida y trastornos de la conducta. 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 de la conducta 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 de la conducta.

Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

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 1,855 pacientes con crisis de inicio focal, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. 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 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% 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 lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

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

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en un estudio realizado en acientes de 4 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo agrupados en crisis de inicio focal. La reacción adversa adicional notificada en pacientes con CTCGP fue la epilepsia mioclónica (2.5% en el grupo con lacosamida y 0% en el grupo de placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 9.1% en el grupo de lacosamida y del 4.1% en el grupo de placebo.

#### •Listado de Reacciones Adversas

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

#### •Trastornos del sistema inmune.

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

#### •Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

#### •Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Epilepsia mioclónica, ataxia, nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

#### •Trastornos oftalmológicos.

Muy frecuente: Diplopía. visión borrosa.

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

#### •Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

#### •Trastornos del tracto gastrointestinal.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos hepatobiliares.

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido).

Poco frecuente: Urticaria.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.

Poco frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.

Poco frecuente: Sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.

Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 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 = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). 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.

Se han observado anomalías en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio focal,

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/ 1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/ 548) de los pacientes tratados con placebo.

- 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.

- Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia  $\geq 5\%$ ) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

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

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso.

Discinesia, crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del Estado Epiléptico).

- Trastornos cardíacos.

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

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

#### Población pediátrica

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

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

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

#### Nuevas interacciones

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

#### 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 focales 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.

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

#### Anticonceptivos orales

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

#### Otros

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de IPP e inserto versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCs CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial 20221220494 para el medicamento Vimpat tabletas recubiertas que contiene como principio activo lacosamida 150mg.

La modificación de indicaciones incluye un cambio menor en la indicación previamente aprobada y la nueva indicación “terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores”

Como soporte para la nueva indicación presenta un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, con asignación aleatoria 1:1, de 24 semanas de tratamiento NCT02408523 (SP0982), que incluyó 242 pacientes mayores de 4 años con epilepsia idiopática generalizada que presentan crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) no controladas con 1 a 3 medicamentos antiepilépticos. El resultado principal de eficacia fue el tiempo hasta la segunda CTCGP HR: 0,54 (IC 95% 0.377 a 0.774), se presentaron 49 episodios de CTCGP en 118 pacientes que recibieron lacosamida y 76 en 121 de los que recibieron placebo; se encontraron resultados similares en variables secundarias de eficacia evaluadas. Los eventos adversos presentados fueron los ya conocidos para lacosamida: mareo, somnolencia, náusea, cefalea y elevación de transaminasas; se encontró que los pacientes que reciben lacosamida tienen mayor riesgo de iniciar o empeorar crisis mioclónicas.

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Modificación de interacciones**
- **IPP versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial**
- **Inserto versión VIMPAT Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial**

### **Nuevas indicaciones**

#### **Crisis de inicio focal**

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

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

#### **Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas**

**Vimpat® está indicado en terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.**

#### **Nuevas contraindicaciones**

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

**Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.**

#### **Nueva dosificación / grupo etario**

##### **Posología:**

##### **•Adultos**

- **Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años (en el tratamiento de crisis de inicio focal)**

##### **Monoterapia inicial**

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

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Conversión a la monoterapia**

Para los pacientes en terapia de adición 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.

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

- **Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos (en el tratamiento de las crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis primarias tónico – clónicas generalizadas)**

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 una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

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

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

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

### Descontinuación

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

### Poblaciones Especiales

**Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):** No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La osamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

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

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

• **Uso en pacientes con insuficiencia hepática:** Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/ día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

- Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg): Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

**Terapia de Adición (para el tratamiento de crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas primarias generalizadas)**

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

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

**Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante, para crisis de inicio focal y crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (terapia de adición) \***

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

### Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en niños o adolescentes con un peso de 50 Kg o más, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única por vía oral.

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

### Nuevas precauciones o advertencias

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

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

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

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

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

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

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

**Ideación suicida y trastornos de la conducta:** Se ha reportado ideación suicida y trastornos de la conducta 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 de la conducta. 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 de la conducta 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 de la conducta.

**Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

**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 1,855 pacientes con crisis de inicio focal, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. 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 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% 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 lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en un estudio realizado en acientes de 4 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo agrupados en crisis de inicio focal. La reacción adversa adicional notificada en pacientes con CTCGP fue la epilepsia mioclónica (2.5% en el grupo con lacosamida y 0% en el grupo de placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 9.1% en el grupo de lacosamida y del 4.1% en el grupo de placebo.

#### •Listado de Reacciones Adversas

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

#### •Trastornos del sistema inmune.

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

#### •Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

#### •Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Epilepsia mioclónica, ataxia, nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Trastornos oftalmológicos.**

**Muy frecuente: Diplopía. visión borrosa.**

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

- **Trastornos cardíacos.**

**Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.**

- **Trastornos del tracto gastrointestinal.**

**Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.**

- **Trastornos hepatobiliares.**

**Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.**

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

**Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido).**

**Poco frecuente: Urticaria.**

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

**Poco frecuente: Espasmos musculares.**

- **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.**

**Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.**

**Poco frecuente: Sensación de embriaguez.**

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

**Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.**

- **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

**El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 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 = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). 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.

Se han observado anormalidades en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio focal, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/ 1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/ 548) de los pacientes tratados con placebo.

- 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.

- Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia  $\geq 5\%$ ) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

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

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso.

**Discinesia, crisis:** Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del Estado Epiléptico).

- Trastornos cardíacos.

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares.

Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

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

### Población pediátrica

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

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

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

### Nuevas interacciones

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

en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

#### Datos in vitro

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

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

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

#### Datos in vivo

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

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

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

#### 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 focales 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.

Análisis poblacionales de farmacocinética en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

#### Anticonceptivos orales

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

#### Otros

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

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

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

#### Unión a proteínas

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

#### 3.4.1.11. VIMPAT® 200 mg TABLETAS

Expediente : 20010105  
Radicado : 20221220499  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 200 mg de Lacosamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Indicaciones: (Del Registro)

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

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

#### Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- IPP versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial
- Inserto versión VIMPAT Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial

#### Nuevas indicaciones

##### Crisis de inicio focal

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

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

##### Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas

Vimpat® está indicado en terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico- clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

#### Nuevas contraindicaciones

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Nueva dosificación / grupo etario

Posología:

•Adultos

- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años (en el tratamiento de crisis de inicio focal)

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 en terapia de adición 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.

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

- Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos (en el tratamiento de las crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis primarias tónico – clónicas generalizadas)

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 una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

#### Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga de lacosamida

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

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

#### Descontinuación

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

#### Poblaciones Especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La osamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

≤ 30 mL/ min) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

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

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

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

- **Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg):** Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

Terapia de Adición (para el tratamiento de crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas primarias generalizadas)

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

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

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante, para crisis de inicio focal y crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (terapia de adición) \*

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

#### Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

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

#### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

#### Nuevas precauciones o advertencias

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

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

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

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

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

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

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

Ideación suicida y trastornos de la conducta: Se ha reportado ideación suicida y trastornos de la conducta 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 de la conducta. 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 de la conducta 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 de la conducta.

Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

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 1,855 pacientes con crisis de inicio focal, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

lacosamida fueron mareo y cefalea. 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 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% 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 lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

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

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en un estudio realizado en pacientes de 4 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo agrupados en crisis de inicio focal. La reacción adversa adicional notificada en pacientes con CTCGP fue la epilepsia mioclónica (2.5% en el grupo con lacosamida y 0% en el grupo de placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 9.1% en el grupo de lacosamida y del 4.1% en el grupo de placebo.

#### •Listado de Reacciones Adversas

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

#### •Trastornos del sistema inmune.

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

- Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Epilepsia mioclónica, ataxia, nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

- Trastornos oftalmológicos.

Muy frecuente: Diplopía. visión borrosa.

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

- Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

- Trastornos del tracto gastrointestinal.

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos hepato biliares.

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido).

Poco frecuente: Urticaria.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.

Poco frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.

Poco frecuente: Sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

•Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 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 = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). 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.

Se han observado anomalías en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio focal, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/ 1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/ 548) de los pacientes tratados con placebo.

•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.

•Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia  $\geq 5\%$ ) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

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

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso.

Discinesia, crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del Estado Epiléptico).

- Trastornos cardíacos.

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares.

Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

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

Población pediátrica

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

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## 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 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.

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

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

## 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 focales 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.

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

#### Anticonceptivos orales

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

#### Otros

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

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

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

#### Unión a proteínas

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

**CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de IPP e inserto versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCs CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial 20221220499 para el**

medicamento Vimpat tabletas recubiertas que contiene como principio activo lacosamida 200mg.

La modificación de indicaciones incluye un cambio menor en la indicación previamente aprobada y la nueva indicación “terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores”

Como soporte para la nueva indicación presenta un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, con asignación aleatoria 1:1, de 24 semanas de tratamiento NCT02408523 (SP0982), que incluyó 242 pacientes mayores de 4 años con epilepsia idiopática generalizada que presentan crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) no controladas con 1 a 3 medicamentos antiepilépticos. El resultado principal de eficacia fue el tiempo hasta la segunda CTCGP HR: 0,54 (IC 95% 0.377 a 0.774), se presentaron 49 episodios de CTCGP en 118 pacientes que recibieron lacosamida y 76 en 121 de los que recibieron placebo; se encontraron resultados similares en variables secundarias de eficacia evaluadas. Los eventos adversos presentados fueron los ya conocidos para lacosamida: mareo, somnolencia, náusea, cefalea y elevación de transaminasas; se encontró que los pacientes que reciben lacosamida tienen mayor riesgo de iniciar o empeorar crisis mioclónicas.

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **IPP versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial**
- **Inserto versión VIMPAT Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial**

### **Nuevas indicaciones**

#### **Crisis de inicio focal**

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

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

#### **Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas**

Vimpat® está indicado en terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Nuevas contraindicaciones**

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

**Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.**

### **Nueva dosificación / grupo etario**

#### **Posología:**

##### **•Adultos**

**• Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años (en el tratamiento de crisis de inicio focal)**

#### **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 en terapia de adición 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.**

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

•Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos (en el tratamiento de las crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis primarias tónico – clónicas generalizadas)

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 una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

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

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

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

**Descontinuación**

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

**Poblaciones Especiales**

**Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):** No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La osamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

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

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

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

• **Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg):** Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

**Terapia de Adición (para el tratamiento de crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas primarias generalizadas)**

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

**Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante, para crisis de inicio focal y crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (terapia de adición) \***

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

### Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

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

### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

### Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

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

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

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

**Ideación suicida y trastornos de la conducta:** Se ha reportado ideación suicida y trastornos de la conducta 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 de la conducta. 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 de la conducta 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 de la conducta.

**Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

## 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 1,855 pacientes con crisis de inicio focal, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. 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 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% 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 lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

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

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en un estudio realizado en acientes de 4 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo agrupados en crisis de inicio focal. La reacción adversa adicional notificada en pacientes con CTCGP fue la epilepsia mioclónica (2.5% en el grupo con lacosamida y 0% en el grupo de placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 9.1% en el grupo de lacosamida y del 4.1% en el grupo de placebo.

•Listado de Reacciones Adversas

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

•Trastornos del sistema inmune.

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

•Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

•Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Epilepsia mioclónica, ataxia, nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

•Trastornos oftalmológicos.

Muy frecuente: Diplopía. visión borrosa.

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

•Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

•Trastornos del tracto gastrointestinal.

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

•Trastornos hepatobiliares.

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

•Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido).  
Poco frecuente: Urticaria.

•Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.

Poco frecuente: Espasmos musculares.

•Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.  
Poco frecuente: Sensación de embriaguez.

•Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.

Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

•Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 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 = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). 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.

Se han observado anomalías en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio focal, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/ 1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/ 548) de los pacientes tratados con placebo.

•Administración de la dosis de carga

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia  $\geq 5\%$ ) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

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

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso.

Discinesia, crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del Estado Epiléptico).

- Trastornos cardíacos.

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares.

Incremento en las enzimas hepáticas ( $> 2x$  LSN).

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Población pediátrica

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

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

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

## Nuevas interacciones

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

## Datos in vitro

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

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

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

## Datos in vivo

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

### 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 focales 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.

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

### Anticonceptivos orales

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

### Otros

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

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

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

### **Unión a proteínas**

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

#### **3.4.1.12. VIMPAT® SOLUCION PARA INFUSION 200 MG/20 ML**

Expediente : 20010106  
Radicado : 20221220725  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

#### Composición:

Cada 20 mililitros de solución inyectable contienen Lacosamida 200 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

VIMPAT® está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.  
Terapia 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.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Reacciones de hipersensibilidad a lacosamida o a cualquiera de los excipientes.  
Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado).  
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 indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- IPP versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial
- Inserto versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial

#### Nuevas indicaciones

Vimpat® está indicado como:

- Monoterapia y terapia en adición en el tratamiento de las crisis focales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.
- Terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico- clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

#### Nuevas contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a lacosamida o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo AV de segundo o tercer grado). Embarazo, lactancia. En pacientes con crisis de inicio focal, niños menores de 16 años y en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias menores de 4 años

#### Nueva dosificación / grupo etario

##### Posología:

- Monoterapia (en el tratamiento de crisis de inicio focal)

##### 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 máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

##### Conversión a la monoterapia

Para los pacientes en terapia de adición 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.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 máxima recomendada 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.

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

•Terapia de adición (en el tratamiento de las crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis primarias tónico – clónicas generalizadas)

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 una dosis diaria de mantenimiento máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y en el tratamiento de crisis de inicio focal o terapia de adición en el tratamiento de crisis de inicio focal o terapia de adición en el tratamiento de crisis tónico – clónicas primarias generalizadas) también se puede iniciar con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/ día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como Estado Epiléptico. Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

Descontinuación

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

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.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

La conversión de la forma de administración IV a oral o de oral a IV 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 (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

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

Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (Terapia de Adición)

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años o adolescentes que pesan menos de 50 Kg se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal. La dosis debe aumentarse en función de la

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respuesta clínica y la tolerabilidad, con una frecuencia no mayor de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1. La dosis en adolescentes y niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos.

Tabla 1: Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 4 años en adelante, crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (terapia de adición)

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

La solución para infusión de Vimpat® está indicada para el tratamiento de las crisis de inicio focal solo en pacientes adultos (de 16 años de edad y mayores).

#### Dosis de carga

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

#### Nuevas precauciones o advertencias

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

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

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

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

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

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

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

Ideación suicida y trastornos de la conducta: Se ha reportado ideación suicida y trastornos de la conducta 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 de la conducta. 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 de la conducta 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 de la conducta.

Lacosamida solución para infusión contiene: Este medicamento contiene 2.6 mmol (o 59.8 mg) de sodio por vial, que equivalen al 3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la Organización Mundial de la Salud para un adulto.

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 1,855 pacientes con crisis de inicio focal, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. 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 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en un estudio realizado en pacientes de 4 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo agrupados en crisis de inicio focal. La reacción adversa adicional notificada en pacientes con CTCGP fue la epilepsia mioclónica (2.5% en el grupo con lacosamida y 0% en el grupo de placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de discontinuación debida a reacciones adversas fue del 9.1% en el grupo de lacosamida y del 4.1% en el grupo de placebo.

#### •Listado de Reacciones Adversas

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

#### •Trastornos del sistema inmune

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

#### •Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

#### •Trastornos del sistema nervioso.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Epilepsia mioclónica, ataxia, nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, paraestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

- Trastornos oftalmológicos.

Frecuente: Diplopía, visión borrosa.

- Trastornos del oído y el laberinto.

Frecuente: Vértigo, tinnitus.

- Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

- Trastornos del tracto gastrointestinal.

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos hepatobiliares.

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

- Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo.

Frecuente: Prurito, sarpullido.

Poco frecuente: Urticaria.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.

Poco frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad. Poco frecuente: Sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.

Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 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 = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). 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.

Se han observado anomalías en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio focal, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/ 1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/ 548) de los pacientes tratados con placebo.

#### •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.

#### •Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia  $\geq 5\%$ ) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

#### 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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune

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

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso

Disquinesia, crisis. Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del Estado Epiléptico).

- Trastornos cardíacos

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares

Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo

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

### 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 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 focales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

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

#### Anticonceptivos orales

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

#### Otros

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

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de IPP e inserto versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCs CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial 20221220725 para el medicamento Vimpat solución para infusión que contiene como principio activo lacosamida 200mg/20 ml Solución inyectable.

La modificación de indicaciones incluye un cambio menor en la indicación previamente aprobada y la nueva indicación “terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores”

Como soporte para la nueva indicación presenta un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, con asignación aleatoria 1:1, de 24 semanas de tratamiento NCT02408523 (SP0982), que incluyó 242 pacientes mayores de 4 años con epilepsia idiopática generalizada que presentan crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) no controladas con 1 a 3 medicamentos antiepilépticos. El resultado principal de eficacia fue el tiempo hasta la segunda CTCGP HR: 0,54 (IC 95% 0.377 a 0.774), se presentaron 49 episodios de CTCGP en 118 pacientes que recibieron lacosamida y 76 en 121 de los que recibieron placebo; se encontraron resultados similares en variables secundarias de eficacia evaluadas. Los eventos adversos presentados fueron los ya conocidos para lacosamida: mareo, somnolencia, náusea, cefalea y elevación de transaminasas; se encontró que los pacientes que reciben lacosamida tienen mayor riesgo de iniciar o empeorar crisis mioclónicas.

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Modificación de interacciones**
- **IPP versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial.**
- **Inserto versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial.**

## **Nuevas indicaciones**

### **Vimpat® está indicado como:**

- **Monoterapia y terapia en adición en el tratamiento de las crisis focales en pacientes con epilepsia de 16 años de edad o mayores.**
- **Terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico- clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.**

## **Nuevas contraindicaciones**

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

**Embarazo, lactancia. En pacientes con crisis de inicio focal, niños menores de 16 años y en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias menores de 4 años**

## **Nueva dosificación / grupo etario**

### **Posología:**

- **Monoterapia (en el tratamiento de crisis de inicio focal)**

#### **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 máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).**

## **Conversión a la monoterapia**

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 máxima recomendada 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.

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

•Terapia de adición (en el tratamiento de las crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis primarias tónico – clónicas generalizadas)

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 una dosis diaria de mantenimiento máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

#### Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y en el tratamiento de crisis de inicio focal o terapia de adición en el tratamiento de crisis de inicio focal o terapia de adición en el tratamiento de crisis tónico – clónicas primarias generalizadas) también se puede iniciar con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como Estado Epiléptico. Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

#### Descontinuación

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

### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa. Vimpat® 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 período de 15 a 60 minutos dos veces al día. La solución para infusión de lacosamida puede administrarse por vía IV sin dilución.

La conversión de la forma de administración IV a oral o de oral a IV 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 (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

•Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ( $CL_{CR} > 30$  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 ( $CL_{CR} \leq 30$  mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes 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 un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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:

#### Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (Terapia de Adición)

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

La dosis en adolescentes y niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos.

**Tabla 1: Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 4 años en adelante, crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (terapia de adición)**

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

La solución para infusión de Vimpat® está indicada para el tratamiento de las crisis de inicio focal solo en pacientes adultos (de 16 años de edad y mayores).

#### Dosis de carga

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

#### Nuevas precauciones o advertencias

**Mareo:** El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los

**pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.**

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

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

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

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

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

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

**Ideación suicida y trastornos de la conducta:** Se ha reportado ideación suicida y trastornos de la conducta 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 de la conducta. 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 de la conducta 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 de la conducta.

**Lacosamida solución para infusión contiene:** Este medicamento contiene 2.6 mmol (o 59.8 mg) de sodio por vial, que equivalen al 3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la Organización Mundial de la Salud) para un adulto.

**Nuevas reacciones adversas**

**Estudios Clínicos**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### •Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,855 pacientes con crisis de inicio focal, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. 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 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% 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 lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

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

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en un estudio realizado en pacientes de 4 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo agrupados en crisis de inicio focal. La reacción adversa adicional notificada en pacientes con CTCGP fue la epilepsia mioclónica (2.5% en el grupo con lacosamida y 0% en el grupo de placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 9.1% en el grupo de lacosamida y del 4.1% en el grupo de placebo.

#### •Listado de Reacciones Adversas

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

•Trastornos del sistema inmune

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

•Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

•Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Epilepsia mioclónica, ataxia, nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, paraestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

•Trastornos oftalmológicos.

Frecuente: Diplopía, visión borrosa.

•Trastornos del oído y el laberinto.

Frecuente: Vértigo, tinnitus.

•Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

•Trastornos del tracto gastrointestinal.

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

•Trastornos hepatobiliares.

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

•Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo.

Frecuente: Prurito, sarpullido.

Poco frecuente: Urticaria.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.

Poco frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad. Poco frecuente: Sensación de embriaguez.

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

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 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 = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). 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.

Se han observado anormalidades en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio focal, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/ 1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/ 548) de los pacientes tratados con placebo.

- 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%).

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **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.

- **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)**

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia  $\geq 5\%$ ) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

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

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- **Trastornos del sistema nervioso**

**Disquinesia, crisis.** Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del Estado Epiléptico).

- **Trastornos cardíacos**

**Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.**

- **Trastornos hepatobiliares**

**Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).**

•Trastornos de piel y tejido subcutáneo

**Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema.**

### **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 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 focales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital,**

gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

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

#### Anticonceptivos orales

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

#### Otros

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

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

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

#### Unión a proteínas

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

#### 3.4.1.13. VIMPAT ®10 MG/MLSOLUCION ORAL

Expediente : 20036706  
Radicado : 20221220839  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada mililitro de solución oral contiene 10 mg de Lacosamida.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: (Del Registro)

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

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- IPP versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial
- Inserto versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial

Nuevas indicaciones

Crisis de inicio focal

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

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

Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vimpat® está indicado en terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico- clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

#### Nuevas contraindicaciones

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

#### Nueva dosificación / grupo etario

##### Posología:

##### Adultos

- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años (en el tratamiento de crisis de inicio focal)

#### 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 máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

#### Conversión a la monoterapia

Para los pacientes en terapia de adición 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 máxima recomendada 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.

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

- Terapia de adición en adolescentes que pesan 50 Kg o más y en adultos (en el tratamiento de las crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis primarias tónico – clónicas generalizadas)

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 una dosis diaria de mantenimiento máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).

#### Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

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

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

#### Descontinuación

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

#### Poblaciones Especiales

- Uso en pacientes en edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

- Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ( $CL_{CR} > 30$  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 ( $CL_{CR} \leq 30$  mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes 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 un incremento de la dosis superior a (> 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 (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg):

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

Terapia de adición (para el tratamiento de crisis de inicio focal o en tratamiento de la crisis tónico-clónicas primarias generalizadas.

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

Tabla 1: Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 4 años en adelante, crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (terapia de adición)

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

\*cuando no se especifica, la dosificación es la misma para la terapia de adición para crisis de inicio focal y crisis tónico-clónicas primarias generalizadas.

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

#### Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

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

#### Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

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

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

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

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

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

#### Nuevas precauciones o advertencias

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

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

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

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

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

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

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

**Ideación suicida y trastornos de la conducta:** Se ha reportado ideación suicida y trastornos de la conducta 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 de la conducta. 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 de la conducta 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 de la conducta.

Vimpat® solución oral contiene: Excipientes que pueden causar intolerancia. Vimpat® solución oral puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas) porque contiene metilparahidroxibenzoato de sodio (E219).

Vimpat® solución oral contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve.

Vimpat solución oral contiene aspartame (E951), una fuente de fenilalanina, lo cual puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

Vimpat solución oral contiene propilenglicol (E1520). Contenido de sodio:

Vimpat solución oral contiene 1.42 mg de sodio por mL, que equivalen al 0.07 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un adulto.

Contenido de potasio:

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por 60 mL, es decir, es esencialmente "libre de potasio".

Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

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 1,855 pacientes con crisis de inicio focal, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. 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 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% 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 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

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/ día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

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

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en un estudio realizado en pacientes de 4 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo agrupados en crisis de inicio focal. La reacción adversa adicional notificada en pacientes con CTCGP fue la epilepsia mioclónica (2.5% en el grupo con lacosamida y 0% en el grupo de placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 9.1% en el grupo de lacosamida y del 4.1% en el grupo de placebo.

#### •Listado de Reacciones Adversas

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

#### •Trastornos del sistema inmune

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

#### •Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

#### •Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Epilepsia mioclónica, ataxia, nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, paraestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

- Trastornos oftalmológicos.

Frecuente: Diplopía, visión borrosa.

- Trastornos del oído y el laberinto.

Frecuente: Vértigo, tinnitus.

- Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

- Trastornos del tracto gastrointestinal.

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos hepatobiliares.

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

- Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo.

Frecuente: Prurito, sarpullido.

Poco frecuente: Urticaria.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.

Poco frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad. Poco frecuente: Sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.

Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 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 ( $n = 1,307$ ) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia ( $n = 548$ ) tratados con placebo (0.4%). 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.

Se han observado anomalías en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio focal, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/ 1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/ 548) de los pacientes tratados con placebo.

- 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.

- Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia  $\geq 5\%$ ) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

#### 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. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como Reacción al Medicamento

con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos.

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso

Disquinesia, crisis. Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del Estado Epiléptico).

- Trastornos cardíacos

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares

Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo

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

#### Población pediátrica

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

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

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

#### Nuevas interacciones

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

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

#### Datos in vitro

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

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

#### Datos in vivo

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

#### Medicamentos antiepilépticos

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

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis focales 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.

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

#### Anticonceptivos orales

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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## 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 información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, dosificación, grupo etario, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de IPP e inserto versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial 20221220839 para el medicamento Vimpat solución oral que contiene como principio activo lacosamida 10mg/mL Solución oral**

**La modificación de indicaciones incluye un cambio menor en la indicación previamente aprobada y la nueva indicación “terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores”**

**Como soporte para la nueva indicación presenta un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, con asignación aleatoria 1:1, de 24 semanas de tratamiento NCT02408523 (SP0982), que incluyó 242 pacientes mayores de 4 años con epilepsia idiopática generalizada que presentan crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) no controladas con 1 a 3 medicamentos antiepilépticos. El resultado principal de eficacia fue el tiempo hasta la segunda CTCGP HR: 0,54 (IC 95% 0.377 a 0.774), se presentaron 49 episodios de CTCGP en 118 pacientes que recibieron lacosamida y 76 en 121 de los que recibieron placebo; se encontraron resultados similares en variables secundarias de eficacia evaluadas. Los eventos adversos presentados fueron los ya conocidos para lacosamida: mareo, somnolencia, náusea,**

cefalea y elevación de transaminasas; se encontró que los pacientes que reciben lacosamida tienen mayor riesgo de iniciar o empeorar crisis mioclónicas.

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **IPP versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial**
- **Inserto versión Lacosamida julio 2022 CCDS v2.0 PGTCS CCDS v4.0 PR274783 allegado mediante radicado inicial**

#### **Nuevas indicaciones**

##### **Crisis de inicio focal**

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

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

##### **Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas**

Vimpat® está indicado en terapia de adición en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) en pacientes con epilepsia de 4 años de edad y mayores.

#### **Nuevas contraindicaciones**

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

#### **Nueva dosificación / grupo etario**

##### **Posología:**

##### **Adultos**

- **Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años (en el tratamiento de crisis de inicio focal)**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **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 máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).**

### **Conversión a la monoterapia**

**Para los pacientes en terapia de adición 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 máxima recomendada 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.**

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

- **Terapia de adición en adolescentes que pesan 50 Kg o más y en adultos (en el tratamiento de las crisis de inicio focal o en el tratamiento de las crisis primarias tónico – clónicas generalizadas)**

**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 una dosis diaria de mantenimiento máxima recomendada de 200 mg dos veces al día (400 mg/ día).**

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

**El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y en el tratamiento de crisis de inicio focal o terapia de adición en el tratamiento de crisis de inicio focal o terapia de adición en el tratamiento de crisis tónico – clónicas**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

### Descontinuación

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

### Poblaciones Especiales

•Uso en pacientes en edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

•Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada ( $CL_{CR} > 30$  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 ( $CL_{CR} \leq 30$  mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes 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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. Se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios). No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

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

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

**Terapia de adición (para el tratamiento de crisis de inicio focal o en tratamiento de la crisis tónico-clónicas primarias generalizadas.**

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

La dosis en adolescentes y niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos.

**Tabla 1: Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 4 años en adelante, crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (terapia de adición)**

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

\*cuando no se especifica, la dosificación es la misma para la terapia de adición para crisis de inicio focal y crisis tónico-clónicas primarias generalizadas.

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

## Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

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

## Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

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

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

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

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

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

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

## Nuevas precauciones o 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

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

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

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

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

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

**Ideación suicida y trastornos de la conducta:** Se ha reportado ideación suicida y trastornos de la conducta 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 de la conducta. 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 de la conducta 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 de la conducta.

**Vimpat® solución oral contiene:** Excipientes que pueden causar intolerancia. Vimpat® solución oral puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas) porque contiene metil parahidroxibenzoato de sodio (E219).

Vimpat® solución oral contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve.

Vimpat solución oral contiene aspartame (E951), una fuente de fenilalanina, lo cual puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

Vimpat solución oral contiene propilenglicol (E1520). Contenido de sodio:

Vimpat solución oral contiene 1.42 mg de sodio por mL, que equivalen al 0.07 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un adulto.

**Contenido de potasio:**

**Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por 60 mL, es decir, es esencialmente "libre de potasio".**

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.**

## **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 1,855 pacientes con crisis de inicio focal, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. 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 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% 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 lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.**

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

**El perfil de seguridad de lacosamida reportado en un estudio realizado en pacientes de 4 años y mayores con epilepsia generalizada idiopática y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (CTCGP) fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios clínicos controlados con placebo agrupados en crisis de inicio focal. La reacción adversa adicional notificada en pacientes con CTCGP fue la**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

epilepsia mioclónica (2.5% en el grupo con lacosamida y 0% en el grupo de placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la suspensión permanente del tratamiento con lacosamida fueron mareo y pensamientos suicidas. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 9.1% en el grupo de lacosamida y del 4.1% en el grupo de placebo.

#### •Listado de Reacciones Adversas

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

#### •Trastornos del sistema inmune

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

#### •Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

#### •Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Epilepsia mioclónica, ataxia, nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, paraestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

#### •Trastornos oftalmológicos.

Frecuente: Diplopía, visión borrosa.

#### •Trastornos del oído y el laberinto.

Frecuente: Vértigo, tinnitus.

#### •Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

#### •Trastornos del tracto gastrointestinal.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.**

•Trastornos hepatobiliares.

**Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.**

•Trastorno de la piel y el tejido subcutáneo.

**Frecuente: Prurito, sarpullido.**

**Poco frecuente: Urticaria.**

•Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.

**Poco frecuente: Espasmos musculares.**

•Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.

**Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad. Poco frecuente: Sensación de embriaguez.**

•Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.

**Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.**

•Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

**El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 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 = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). 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.**

**Se han observado anormalidades en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio focal, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/ 1307) de los**

pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/ 548) de los pacientes tratados con placebo.

- 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.

- Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia  $\geq 5\%$ ) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

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

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso

Disquinesia, crisis. Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del Estado Epiléptico).

- Trastornos cardíacos

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastornos hepatobiliares

Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- Trastornos de piel y tejido subcutáneo

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

### Población pediátrica

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

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

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

### Nuevas interacciones

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.

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Datos in vivo

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

## Medicamentos antiepilépticos

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

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis focales 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.

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

## Anticonceptivos orales

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

## Otros

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

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

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

### **Unión a proteínas**

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

#### **3.4.1.14. RAXONE® 150 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente: 20233559  
Radicado : 20221154584  
Fecha : 25/07/2022  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150mg de Idebenona

Forma farmacéutica: tableta recubierta

#### Indicaciones:

Raxone está indicado para el tratamiento de la alteración visual en adolescentes y adultos con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL).

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### Precauciones y Advertencias

##### Seguimiento

Se debe hacer un seguimiento regular de los pacientes conforme a la práctica clínica local.

##### Insuficiencia hepática o renal

Se debe tener precaución cuando se prescriba Raxone a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Se han reportado eventos adversos en pacientes con insuficiencia hepática que han conducido a la interrupción temporal o discontinuación del tratamiento.

##### Cromaturia

Los metabolitos de idebenona tienen color y pueden causar cromaturia, es decir, una coloración pardo-rojiza de la orina. Este efecto es inocuo, no guarda relación con la hematuria y no es necesario realizar ningún cambio de dosis ni suspender el tratamiento.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe tener precaución con el fin de asegurar que la cromaturia no enmascare los cambios de color debidos a otros motivos (p. ej., trastornos renales o hematológicos).

#### Lactosa

Raxone contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hederitaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar Raxone.

#### Amarillo ocaso FCF

Raxone contiene el colorante amarillo ocaso FCF (E 110), que puede producir reacciones alérgicas

#### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para idebenona son diarrea leve o moderada (por lo general no es necesario suspender el tratamiento), nasofaringitis, tos y dolor de espalda.

#### Tabla de reacciones adversas

En los ensayos clínicos de pacientes con NOHL o en los informes posteriores a la comercialización para el uso en otras indicaciones, se han notificado las reacciones adversas que se detallan a continuación. La frecuencia de las reacciones adversas se define conforme a los siguientes criterios: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferente	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Bronquitis	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agramulocitosis, anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, neutropenia	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del colesterol sanguíneo, aumento de los triglicéridos sanguíneos	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones, delirio confusional, alucinaciones, agitación, discinesia, hipercinesia, poriomanía, mareo, cefalea, inquietud, estupor	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Náuseas, vómitos, anorexia, dispepsia	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, aumento de la gamma glutamil transferasa, aumento de la bilirrubina sanguínea, hepatitis	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, prurito	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor en las extremidades	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Hiperazoemia, cromaturia	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar	Frecuencia no conocida

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o a través de los siguientes datos de contacto: [farmacovigilancia@biopasgroup.com](mailto:farmacovigilancia@biopasgroup.com), número telefónico +18003491490 (llamada internacional, cargos adicionales podrían aplicar) o en la página web <https://biopasgroup.com/pharmacovigilance/>.

### Interacciones

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los datos de los estudios in vitro han demostrado que idebenona y su metabolito QS10 no provocan la inhibición sistémica de las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo P450 a concentraciones de idebenona o de QS10 clínicamente relevantes. Tampoco se ha observado inducción de las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

In vivo, idebenona es un inhibidor débil del CYP3A4. Los datos de un estudio de interacción farmacológica en 32 voluntarios sanos indican que en el primer día de la administración oral de 300 mg de idebenona tres veces al día, el metabolismo de midazolam, un sustrato del CYP3A4, no se modificó cuando ambos medicamentos se administraron de forma conjunta. Con la administración repetida, la C<sub>max</sub> y el AUC del midazolam aumentaron en un 28 % y un 34 %, respectivamente, cuando midazolam se administró en combinación con 300 mg de idebenona tres veces al día. Por consiguiente, los sustratos del CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho, tales como alfentanilo, astemizol, terfenadina, cisaprida, ciclosporina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus o los alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina) se deben administrar con precaución a los pacientes que reciben idebenona.

Idebenona puede inhibir la glucoproteína P (gp-P), con un posible aumento de la exposición a, por ejemplo, etexilato de dabigatrán, digoxina o aliskireno. Estos medicamentos se deben administrar con precaución en los pacientes que reciben idebenona. Idebenona no es un sustrato de la gp-P in vitro.

## Poblaciones Especiales

### Embarazo

No se ha establecido la seguridad de idebenona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Solo se debe administrar idebenona a mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que puedan quedarse embarazadas si se considera que los beneficios del efecto terapéutico superan a cualquier posible riesgo.

### Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que idebenona se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en excluir el riesgo en el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Raxone tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos de idebenona en la fertilidad humana.

Vía de administración: oral

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Dosificación y grupo etario:

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en NOHL.

#### Posología

La dosis recomendada de idebenona es de 900 mg diarios (300 mg, 3 veces al día).

Datos sobre el tratamiento continuo con idebenona por hasta 24 meses están disponibles como parte de un estudio clínico de etiqueta abierta con historia natural controlada.

#### Poblaciones especiales

##### Personas de edad avanzada

No son necesarios ajustes específicos de la dosis en pacientes de edad avanzada con NOHL.

##### Insuficiencia hepática o renal

Se ha evaluado el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No obstante, no se pueden hacer recomendaciones específicas de posología. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática o renal, dado que eventos adversos han conducido a la interrupción temporal o discontinuación del tratamiento. En ausencia de suficientes datos clínicos, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal.

##### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Raxone en pacientes con NOHL menores de 12 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

#### Forma de administración

Las tabletas recubiertas Raxone se deben tragar enteros con agua. Las tabletas no se deben partir ni masticar. Raxone se debe administrar con alimentos, ya que estos aumentan la biodisponibilidad de idebenona.

#### Condición de venta:

Venta con fórmula médica  
Uso Institucional

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario nuevo
- Inserto Versión 1.0 allegada mediante radicado No. 20221154584
- Información para Prescribir Versión 1.0 allegada mediante radicado No. 20221154584
- PGR versión 1.15

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario nuevo, solicita nueva indicación *“indicado para el tratamiento de la alteración visual en adolescentes y adultos con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL)”* para el principio activo idebenona. Como soporte clínico principal presenta el estudio RHODOS fase 2 doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que incluyó 85 pacientes (55 en el grupo idebenona y 30 en el grupo placebo), seguidos durante 24 semanas, al cabo de las cuales no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable principal agudeza visual, los análisis post-hoc sugieren un posible beneficio en algunos pacientes.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda al interesado que allegue evidencia clínica adicional que permita disminuir la incertidumbre sobre el real beneficio del medicamento en la indicación solicitada.

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

#### **3.4.1.15. AQUADRAN® DEXPANTENOL 5% LUBRICANTE OCULAR**

Expediente : 20197615  
Radicado : 20211030565 / 20221183287  
Fecha : 17/08/2022  
Interesado : LABORATORIOS SOPHIA DE COLOMBIA LTDA

Composición:  
Cada gramo contiene Dexpantenol 50.0 mg (5%)

Forma farmacéutica: Gel oftálmico

Indicaciones

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Aquadran® está indicado como auxiliar en el tratamiento de las lesiones del epitelio de la superficie ocular y de las queratitis no infecciosas agudas.

#### Contraindicaciones

Aquadran® está contraindicado en los casos de hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula

#### Precauciones y Advertencias

Aquadran® es para uso exclusivo sobre la superficie ocular NO para INGERIRSE o INYECTARSE en el ojo, o en alguna otra parte del cuerpo.

Se debe suspender su uso y acudir a revisión médica si se presenta empeoramiento de los síntomas, o si los síntomas no mejoran después de tres días de uso, o si se experimenta dolor de cabeza, dolor ocular, cambios en la visión persistente, o enrojecimiento de los ojos con la aplicación.

Usuarios de lentes de contacto deben retirárselos previo a la aplicación de Aquadran® y esperar mínimo 15 minutos para poder colocárselos nuevamente. La cetrimida, conservador de Aquadran®, puede producir irritación ocular con el uso frecuente (ardor, enrojecimiento, sensación de cuerpo extraño) y dañar el epitelio corneal.

La aplicación de Aquadran® podría acompañarse de visión borrosa, u alguna alteración visual momentánea. Se recomienda no aplicarse el gel oftálmico de Aquadran® mientras se trabaja con maquinaria riesgosa, se conduce, o se realiza alguna actividad de riesgo.

#### Embarazo y lactancia

Es categoría C en la clasificación de riesgo en el embarazo. Se desconoce la cantidad de dexpanthenol que se absorbe en el torrente sanguíneo con su aplicación ocular.

#### Niños

La seguridad y eficacia de Aquadran® no se ha evaluado en pacientes pediátricos.

#### Adultos mayores

No se esperan diferencias en la seguridad y eficacia de los adultos a los adultos mayores.

#### Alteraciones en las pruebas de laboratorio

No hay información que describa alteraciones en resultados de pruebas de laboratorio ocasionadas por la aplicación oftálmica de Aquadran®.

Precauciones en relación con teratogénesis, mutagénesis, carcinogénesis, y posibles alteraciones de la fertilidad.

No existen estudios adecuados que evalúen los efectos de teratogenicidad, carcinogenicidad, y alteraciones en la fertilidad. Se encontró que la sustancia no tiene efecto mutagénico en bacterias y en células de mamíferos.

#### Reacciones adversas

Trastornos oculares: visión borrosa transitoria, irritación de los ojos, enrojecimiento, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, prurito ocular, conjuntivitis.

Trastornos inmunológicos: reacciones de hipersensibilidad (muy raros, menos de cada 10000).

#### Interacciones

Si es que se usan otros productos oftálmicos, para evitar posibles interacciones, se deben de administrar con una separación mínima de cinco minutos, Aquadran® debe ser el último en aplicarse.

La disminución de los reflejos en ratas ocasionado por 10 mg de clorpromazina por kilogramo de peso fue revertida con 125 mg de pantenol por kilogramo de peso. También, la disminución de los reflejos en ratas, después de convulsiones inducidas con 100 mg de isoniazida por kilogramo de peso, fue revertido con 250 mg/kg/IM de pantenol.

El dexpanthenol prolonga la relajación muscular de la succinilcolina, y no se debe administrar dentro de la hora después de su administración. Incrementa la toxicidad y la parálisis de la D-tubocurarina.

No se recomienda en las primeras 12 horas de haber usado neostigmina, u otros medicamentos parasimpaticomiméticos. Aunque la importancia clínica no se ha establecido, el efecto miótico de los medicamentos anticolinesterasas puede ser potenciado con el dexpanthenol.

Vía de administración: Tópica **Oftálmica**

#### Dosificación y grupo etario

##### Administración:

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento adecuado para su caso en particular. Sin embargo, la dosis recomendada es: Aplicar en saco conjuntival inferior de 3-5 veces en ojo a tratar, o con mayor frecuencia durante el día (según prescripción)

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005727 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 SEM numeral 3.1.5.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Evaluación farmacológica (nueva forma farmacéutica y nueva concentración)
- Inserto allegado mediante radicado 20221183287
- Información para prescribir allegado mediante radicado 20221183287

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No.12 de 2021, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado propone la nueva indicación *“tratamiento de las lesiones del epitelio de la superficie ocular y la queratitis no infecciosa”*. Presenta los mismos 3 estudios clínicos con bajo poder estadístico, heterogéneos en la selección de pacientes y en los resultados pues solamente uno de los estudios mostró alguna diferencia con respecto al grupo control (placebo), sin que sea clara la relevancia clínica de esa posible diferencia. Por lo cual, la Sala ratifica el concepto del Acta 12 de 2021 numeral 3.1.5.3 en el sentido de que los estudios presentados son insuficientes para soportar la indicación solicitada. Por tanto, recomienda negar la solicitud.

### 3.4.2. Medicamentos biológicos

#### 3.4.2.1. BENLYSTA 400MG POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20066631  
Radicado : 20211146512 / 20221077806  
Fecha : 04/05/2022  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial (1.5mL) contiene 400 mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Belimumab está indicado como terapia complementaria en pacientes de 12 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a benlysta.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022000939 emitido mediante Acta N° 19 de 2021 SEMNNIMB, Numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión GDS18/IPI15 de 18 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211146512
- Información para Prescribir versión GDS18/IPI15 de 18 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211146512

Nuevas indicaciones:

BENLYSTA está indicado como:

- Terapia complementaria en pacientes de 12 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente lupus activo severo del sistema nervioso central.

- Tratamiento de la nefritis lúpica en pacientes adultos que están recibiendo terapia estándar.

Nueva dosificación / grupo etario:

Polvo para concentrado para solución para infusión.  
Polvo blanco a blanquecino.

BENLYSTA se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración (véase Uso y Manejo).

BENLYSTA debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

BENLYSTA debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

BENLYSTA no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de BENLYSTA.

## Adultos

### SLE

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

### Nefritis lúpica

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los Días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

## Niños

### SLE

El régimen de dosificación recomendado para niños de 12 años en adelante es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con BENLYSTA si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BENLYSTA en niños menores de 5 años, por lo que no se recomienda el uso de BENLYSTA en niños menores de 5 años con SLE.

### Nefritis lúpica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BENLYSTA en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de BENLYSTA en niños y adolescentes con nefritis lúpica activa.

## Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis

## Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia renal. BENLYSTA ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

## Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de BENLYSTA en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas precauciones o advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B

No se ha estudiado BENLYSTA en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B. Se debe tener precaución si se coadministra BENLYSTA con otros tratamientos dirigidos a las células B.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de BENLYSTA puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de BENLYSTA y administrarse un tratamiento médico apropiado.

Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de BENLYSTA. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Se ha observado demora en el inicio de reacciones de hipersensibilidad aguda. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de BENLYSTA. Los pacientes tratados con BENLYSTA deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado también reacciones de hipersensibilidad no agudas de tipo retardadas e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. En estudios clínicos controlados, las infecciones fatales fueron raras, pero comparados con placebo, ocurrieron más frecuentemente en pacientes recibiendo BENLYSTA. En general, la incidencia de infecciones serias fue similar entre los grupos de BENLYSTA y de placebo (véase Reacciones Adversas). Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con BENLYSTA deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión de la terapia inmunosupresora. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de BENLYSTA en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Depresión y suicidio

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicidas) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron BENLYSTA, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg (véase Reacciones adversas). Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con BENLYSTA, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con BENLYSTA deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva o signos y síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o a otro especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de PML, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo BENLYSTA.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

#### Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de BENLYSTA puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con BENLYSTA y los grupos tratados con placebo.

#### Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con BENLYSTA, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo BENLYSTA.

Debido a su mecanismo de acción, BENLYSTA puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna neumocócica 23 valente, las respuestas inmunológicas a los diferentes serotipos en general fueron similares

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que BENLYSTA no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de BENLYSTA.

BENLYSTA no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).
- Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Nuevas reacciones adversas:

Adultos

Se ha evaluado la seguridad de BENLYSTA en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo; se ha evaluado la seguridad en pacientes con nefritis lúpica en un estudio intravenoso controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición en 674 pacientes con SLE administrados con BENLYSTA por vía intravenosa (10 mg/kg durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas), y 556 pacientes con SLE administrados con BENLYSTA por vía subcutánea (200 mg una vez por semana hasta 52 semanas). La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes con SLE. Los datos reflejan una exposición adicional en 224 pacientes con nefritis lúpica que recibieron BENLYSTA por vía intravenosa (10 mg/kg hasta por 104 semanas). También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy común  $\geq 1$  en 10

Común  $\geq 1$  en 100 y  $< 1$  en 10

No común  $\geq 1$  en 1,000 y  $< 1$  en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis,	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis,	
	infección del tracto urinario	infección vírica del tracto respiratorio superior	
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
<i>Trastornos de la sangre y tejido linfático</i>		Leucopenia	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Migraña	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea y náuseas		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades	
<i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i>			Exantema Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

\* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, y que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria u otro exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con BENLYSTA, y que requirieron

la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Se han observado retraso de varias horas después de la infusión, en el inicio de reacciones de hipersensibilidad agudas, y recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de la resolución inicial de síntomas a continuación del tratamiento apropiado. Se han observado reacciones de hipersensibilidad no agudas tipo retardadas e incluido síntomas tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

**Infecciones:** En los estudios clínicos pre-registro de SLE intravenoso, la incidencia general de infecciones fue 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo BENLYSTA y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

En el estudio de seguridad de SLE aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas, posterior a la comercialización (BEL115467) que evaluó la mortalidad y eventos específicos adversos en adultos, las infecciones graves ocurrieron en 3.7% de los pacientes recibiendo BENLYSTA 10 mg/kg por vía intravenosa y en 4.1% de los pacientes recibiendo placebo. Las infecciones fatales ocurrieron en 0.45% (9/2002) de los pacientes recibiendo BENLYSTA y en 0.15% (3/2001) de los pacientes recibiendo placebo, mientras que la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue 0.50% (10/2002) en pacientes recibiendo belimumab y 0.40% (8/2001) en pacientes recibiendo placebo.

En el estudio de nefritis lúpica, los pacientes estuvieron recibiendo una terapia estándar de base (ver Estudios Clínicos) y la incidencia total de infecciones fue del 82% en pacientes que recibieron BENLYSTA en comparación con el 76% en pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones graves en el 13.8% de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 17.0% de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron infecciones mortales en el 0.9% (2/224) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en el 0.9% (2/224) de los pacientes que recibieron placebo.

**Trastornos psiquiátricos:** en los estudios clínicos de SLE intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron BENLYSTA 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de BENLYSTA y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de BENLYSTA (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de BENLYSTA); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En perspectiva, en el estudio posterior a la comercialización de SLE, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia general de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo BENLYSTA y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios se SLE intravenoso no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo de SLE, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron BENLYSTA y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron BENLYSTA informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Niños de 5 años en adelante.

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de 52 semanas de un estudio controlado con placebo en el que 53 pacientes con LES recibieron belimumab intravenoso 10 mg/kg los días 0, 14, 28 y luego cada 28 días, con antecedentes de tratamientos concomitantes. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en estudios clínicos en pacientes adultos.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con BENLYSTA.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

**CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al concepto del Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1.**

### 3.4.2.2 BOTOX® 100 U

Expediente : 45122  
Radicado : 20221200373  
Fecha : 6/09/2022  
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada vial contiene 100 unidades de Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium Botulinum

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

- Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.
- Dermatología: Hiperhidrosis focal axilar y palmar. Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.
- Traumatología/ Ortopedia: Padecimientos espásticos, dolor en espalda cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica.

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:

- Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.

Urología:

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Traumatología/Ortopedia:

- Coadyuvante en padecimientos espásticos;
- Dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica
- Bruxismo temporomaxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía;

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, manejado por médicos entrenados en el uso correcto del producto.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones: (Del Registro)

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes, o en presencia de miastenia gravis o síndrome de Eaton Lambert, o en presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s).

Botox® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto-cateterización intermitente (CIC).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto e Información para prescribir versión B10020050CDS19 junio 2017

Modificación de indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasmos esenciales benignos o asociados a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.

#### Urología:

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

#### Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica. Dermatología:
- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

#### Traumatología/Ortopedia:

- Coadyuvante en padecimientos espásticos;
- Dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica
- Bruxismo temporo-maxilar.

#### Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía;

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales,  
Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

#### Nueva dosificación / grupo etario:

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

#### General

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos y odontólogos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopia con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento.

#### Blefaroespasmos:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmos no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmos unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la

administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

#### Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

#### Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios

Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 - 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 - 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 - 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca

(las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

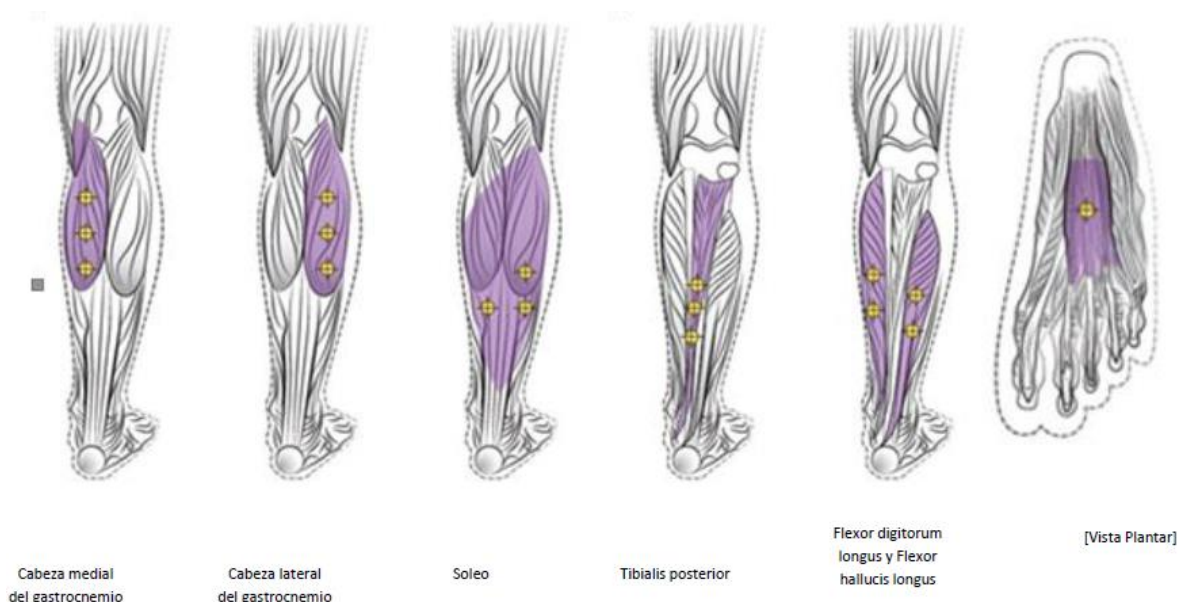
Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada Dosis total; Número de Sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



### Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroideos y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación, se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

#### Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente

- 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

#### Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

#### Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

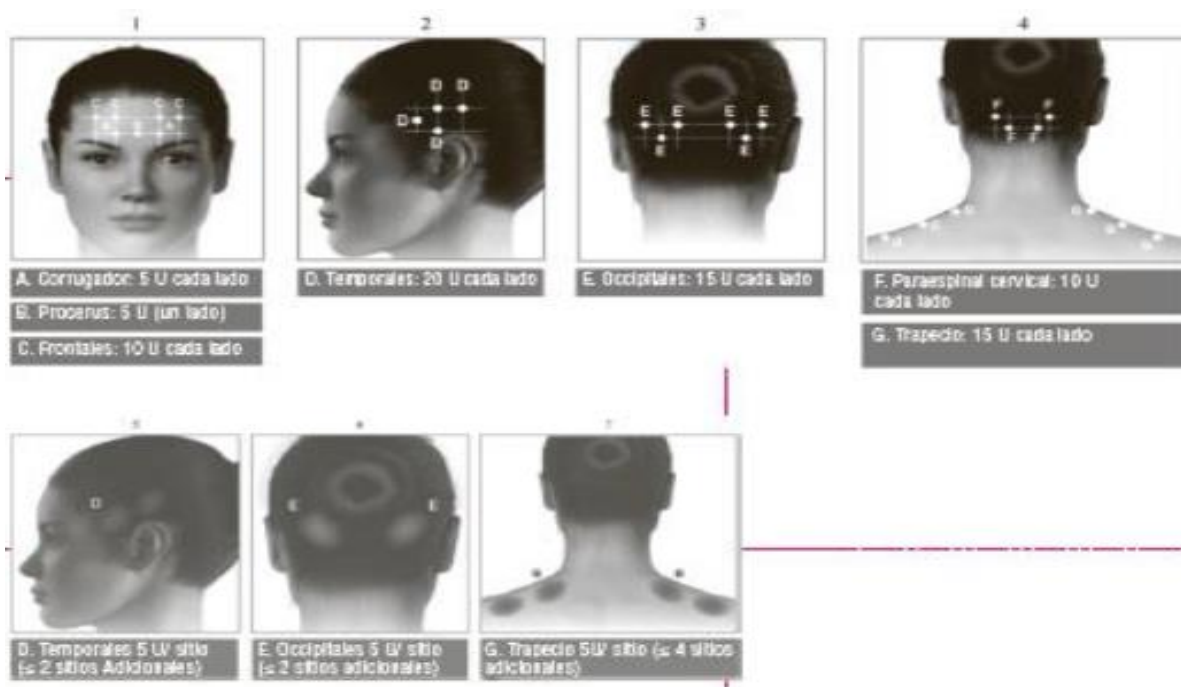
La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174)



#### Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



### Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM <sup>a</sup> )
Corrugador <sup>b</sup>	10 unidades (2 sitios)
Frontal <sup>b</sup>	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital <sup>b</sup>	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal <sup>b</sup>	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales <sup>b</sup>	20 unidades (4 sitios)
Trapecio <sup>b</sup>	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
<b>Rango de Dosis Total:</b>	<b>155 unidades a 195 unidades</b>

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

### Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada

uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento. En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación/grupo etario, inserto e información para prescribir versión B10020050CDS19 junio 2017 para el producto Botox® 100 U, principio activo toxina botulínica tipo A de Clostridium Botulinum.

La Sala considera que las indicaciones deben ser así:

**Indicaciones:**

**Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:**

**Oftalmología:**

- **Blefaroespasmos esenciales benignos o asociados a distonía**
- **Estrabismo**
- **Distonía focal**

**Neurología:**

- **Parálisis cerebral**
- **Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales**
- **Espasticidad**
- **Distonías**
- **Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos**
- **Espasmo hemifacial**
- **Cefalea tensional**
- **Torticollis espasmódica**
- **Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica**

**Urología:**

- **Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.**

**Otorrinolaringología:**

- **Temblor palatal esencial**
- **Disfonía espasmódica**

**Dermatología:**

- **Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales**
- **Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales**

**Traumatología/Ortopedia:**

- **Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas**

**Especialista en trastornos maxilo-faciales:**

- **Bruxismo temporo-maxilar**

**Proctología:**

- **Fisura anal**

**Gastroenterología:**

- **Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía**

Así mismo, la Sala considera que el medicamento debe ser prescrito y administrado solo por profesionales médicos y odontólogos con especialidad relacionada en cada indicación, con entrenamiento en la administración de la toxina botulínica. Por otra parte, para la indicación “bruxismo temporo-maxilar”, la Sala considera necesario requerir al interesado para que actualice, a la luz del estado del arte, la información clínica sobre eficacia y seguridad.

Adicionalmente, debe ajustar el inserto y la IPP al presente concepto.

### 3.4.2.3. KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509  
Radicado : 20211197239 / 20221215571  
Fecha : 19/09/2022  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial (4ml) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  TPS, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Cáncer de cabeza y cuello

Keytruda, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no reseccable,

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan pd-l1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### Linfoma de hodgkin clásico (CLH)

Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

#### Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

#### Cáncer esofágico

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$

#### Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

Keytruda en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC)

#### Cáncer colorrectal

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (DMMR).

#### Cáncer de mama triple negativo

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

#### Cáncer de cérvix

Keytruda, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 1$ .

#### Contraindicaciones: (Del Registro)

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006625 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEMINNMB numeral 3.4.2.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión 022022 fecha de revisión 13-septiembre- 2022 allegado mediante radicado No. 20221215571

#### Nuevas indicaciones:

##### Melanoma

KEYTRUDA® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

##### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA<sup>®</sup>, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA<sup>®</sup> como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA<sup>®</sup> como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA<sup>®</sup>.

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA<sup>®</sup>, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### Linfoma de Hodgkin Clásico

KEYTRUDA<sup>®</sup> en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

#### Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

#### Cáncer Esofágico

Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en ad expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ .

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada recibido una línea de terapia sistémica previa.

#### Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no reseccable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

#### Cáncer de Cérvix

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ .

#### Carcinoma de células renales

KEYTRUDA®, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

KEYTRUDA®, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

KEYTRUDA® como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.

#### Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no reseccable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

#### Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## General

### Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no resecable o metastásico.

### Dosis Recomendada

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la do intervalos de seis semanas o más.

Para pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma o RCC, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

### Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*  Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada  Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

\* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuarse permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan  $\geq 3$  veces el LSN pero  $< 10$  veces el LSN sin bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST  $\geq 10$  veces el LSN o  $> 3$  veces el LSN con una bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o descontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA®.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el RCC se muestran en la Tabla 2. Para información sobre la mediana de la dosis y la mediana de la duración a la exposición de lenvatinib en RCC.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas**

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

#### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

#### Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con RCC e insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

#### Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

#### Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de KEYTRUDA® en niños menores de 18 años de edad.

#### Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

#### Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del TNBC en estadio temprano de alto riesgo, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA® como monoterapia con 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA® como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA® como tratamiento adyuvante.

Nuevas reacciones adversas:

#### Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo†	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis‡	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis§	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

\* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecao tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecao tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

‡ En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

§ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2

pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

#### Otros eventos adversos

#### Melanoma

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Vitiligo	11	0	2	0

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4] ) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hiponatremia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	15	1	10	1

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

#### Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

## Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

### Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3*	Todos los Grados (%)	Grado 3*
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

### Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia ( 21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	31	5	21	3.0
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Neutropenia	27	16	24	12
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	20	1.7	11	1.5

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia  $\geq 2\%$ ) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer de cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA<sup>®</sup> más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, las reacciones adversas que ocurren con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$ ) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA<sup>®</sup> más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs.27%), neutropenia (12% vs.10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ( $\geq 2\%$ ) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA<sup>®</sup> en combinación con quimioterapia (cisplatino y

5-FU) en comparación con el brazo de ioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

### Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT  $\geq 3$  veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

### En combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® Con Lenvatinib y con una incidencia Mayor que en pacientes que Recibieron Sunitinib (diferencia entre brazos  $\geq 5\%$  ) Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Hipertensión	55	28	41	19
<b>Trastornos Endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
<b>Trastornos del Metabolismo y Nutricionales</b>				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>				
Disfonia	30	0	4.1	0
<b>Exámenes</b>				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>				
Proteinuria	30	8	13	2.9
<b>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	27	3.7	14	0.6
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

\* Calificado por NCI CTCAE v4.03

## Cáncer de Mama Triple Negativo

En pacientes con TNBC que reciben en KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia  $\geq 5\%$ ) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

## Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis  
Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada  
Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

KEYNOTE 522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ( $\geq 5\%$  de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

KEYNOTE 355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211197239 / 20221215571 se presenta respuesta al Auto No. 2022006625 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEMINNMB numeral 3.4.2.1. con el fin de continuar con la solicitud de aprobación de modificación de indicaciones, dosificación, reacciones adversas, inserto e información para prescribir (IPP) versión 022022 fecha de revisión 13-septiembre- 2022 allegado mediante radicado No. 20221215571. La modificación principal solicitada para Pembrolizumab solución inyectable en vial (4ml) que contiene 100 mg consiste en incluir la indicación "... monoterapia, ... para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de células renales (RCC) con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas".

En la respuesta al Auto, el interesado manifiesta que al momento del diseño e inicio del estudio principal KEYNOTE 564 (994 pacientes) no existía tratamiento estándar para indicación solicitada y allega nuevo corte de resultados interinos (del 14 de junio de 2021) del estudio mencionado, con seguimiento de 6 meses adicionales a los

Acta No. 10 de 2023 SEMNNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

presentados inicialmente, en los que se mantiene el efecto en sobrevida libre de enfermedad con HR de 0.63 (IC del 95%: 0.50, 0.80) y los datos de sobrevida global continúan siendo inmaduros, 66 fallecidos de 994 pacientes ingresados en el estudio (23 en el grupo que recibió pembrolizumab vs 43 en quienes recibieron placebo), los cuales representan el 33 % del total de 200 eventos de SG planificados en el análisis final, con HR de 0,52 (IC del 95 %: 0,31, 0,86), datos consistentes con el reporte interino inicial y sugieren tendencia a efecto favorable en sobrevida global.

Se reportaron más eventos adversos (EA) en quienes recibieron pembrolizumab, los cuales fueron graves en el 20,5% de las personas que recibieron pembrolizumab, en comparación con el 11,3% de las que recibieron placebo. Hubo más EA que llevaron a la interrupción del tratamiento (pembrolizumab versus placebo: 20,7% versus 2,0%) e interrupciones del tratamiento (25,8 % frente a 14,9 %) en el grupo de pembrolizumab en comparación con placebo.

A pesar del mayor número de eventos adversos reportados en el grupo que recibió pembrolizumab, no se identificaron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida relacionada con la salud

Adicionalmente presenta análisis de datos de “mundo real” que sugieren correlación de SLD con SG.

Con base en lo anterior la Sala considera que debido a la inmadurez de los datos aún existe incertidumbre sobre el efecto en sobrevida global, que es clara la mayor frecuencia de eventos adversos serios en quienes recibieron pembrolizumab (a pesar que no se encontraron diferencias en las evaluaciones de calidad de vida) y que el estudio KEYNOTE-564 se encuentra en curso, recomienda esperar datos más maduros del estudio que permitan resolver la incertidumbre para establecer un balance beneficio riesgo favorable.

### 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.5.1 ADYNOVATE® 250 IU

Expediente : 20107763  
Radicado : 20221216944  
Fecha : 20/09/2022  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada Vial con polvo para reconstituir contiene 250 UI de Factor Antihemofílico (recombinante) PEGilado

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Adynovate®, Factor VIII Humano Recombinante PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos

Manejo perioperatorio.

Profilaxis habitual para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos

Adynovate® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones: (Del Registro)

El ADYNOVATE está contraindicado en los pacientes que previamente hayan tenido reacciones anafilácticas al ADYNOVATE, a la molécula de origen (ADVATE), a las proteínas de ratón o hámster o a los excipientes del ADYNOVATE (p.ej., Tris, manitol, trehalosa, glutatión, y/o polisorbato 80).

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inseto e IPP, declaración sucinta versión 02 de 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Solamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

Posología

•La etiqueta de cada vial de ADYNOVATE declara la potencia real del factor VIII en unidades internacionales. Esto puede ser más o menos que la potencia nominal / contenido del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad del factor VIII que contiene un mL de plasma humano normal.

•La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la localización y la magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. Se necesita un cuidadoso seguimiento de la terapia de reemplazo en los casos de episodios hemorrágicos severos o potencialmente mortales.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- La asignación de la potencia se determina mediante un ensayo de coagulación de un solo paso. Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden ser monitoreados clínicamente con un ensayo de coagulación de un solo paso.
- La dosis de ADYNOVATE se calcula con base en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de ADYNOVATE por kg de peso corporal aumenta el nivel plasmático del factor VIII en 2 UI/dL de plasma. Utilice la siguiente fórmula para calcular el aumento esperado del pico in vivo del nivel del factor VIII expresado en UI/dL (o % del valor normal) y la dosis para alcanzar un aumento deseado in vivo del pico del nivel del factor VIII:

Aumento estimado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] × 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes varían en su farmacocinética (p.ej., depuración, vida media, recuperación in vivo) y su respuesta clínica. La dosis y la frecuencia de ADYNOVATE deben basarse en la respuesta clínica individual.

Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos

En la Tabla 1 se da una guía posológica del ADYNOVATE para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos. Mantener el nivel plasmático de actividad del factor VIII igual o superior a los niveles plasmáticos arriba descritos (en UI/dL o % del valor normal).

Tabla 1: Posología para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos

Tipo de sangrado	Nivel deseado de factor VIII (UI/dL o % del valor normal)	Dosis (UI/kg) <sup>a</sup>	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Hemartrosis precoz, sangrado muscular leve o episodio hemorrágico oral leve.	20-40	10-20	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Moderado Sangrado muscular, sangrado moderado dentro de la cavidad oral, hemartrosis definidas y traumatismo conocido.	30-60	15-30	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Mayor Sangrado significativo gastrointestinal, intracraneal, intraabdominal o intratorácico, sangrado del sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas iliaco, fracturas, traumatismo craneoencefálico.	60-100	30-50	8-24	Hasta la resolución de la hemorragia.

<sup>a</sup> Dosis (UI/kg) = Aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

### Manejo perioperatorio

En la Tabla 2 se da una guía posológica para ADYNOVATE en cirugía (manejo perioperatorio). Debería estudiarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en o por encima del intervalo deseado.

Tabla 2: Posología para el manejo perioperatorio

Tipo de Cirugía	Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal o UI/dL)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
<b>Menor</b> Incluida exodoncia	60-100	30-50	Dentro de la hora previa a la cirugía.  Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetir según necesidad hasta la resolución de la hemorragia.
<b>Mayor</b> Cirugía intracraneal, intraabdominal, o intratorácica, cirugía de reemplazo articular	80-120 (pre- y postoperatorio)	40-60	Dentro de la hora previa a la operación para alcanzar 100% de actividad.  Repetir cada 8 a 24 horas (de 6 a 24 horas en pacientes <12 años de edad) para mantener la actividad del FVIII dentro del intervalo deseado	Hasta la cicatrización adecuada de la herida

#### Profilaxis habitual

Administrar 40-5 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños y adultos y adolescentes (mayores de 12 años). Administrar 55 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños (< 12 años) hasta máximo 70 UI/kg. Ajustar la dosis en función de la respuesta clínica del paciente.

#### Preparación y reconstitución

##### Preparación

- No retire los viales de ADYNOVATE o diluyentes de la carcasa externa.
- Examine el embalaje que contiene ADYNOVATE para asegurarse de que no presente daños o alteraciones de la tapa. No lo use si la tapa no está completamente sellada en el blíster.
- Utilice una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) y una superficie de trabajo plana durante el procedimiento de reconstitución.

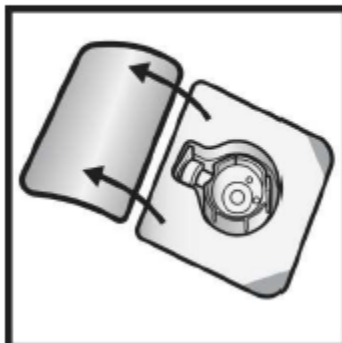
##### Reconstitución

1. Permita que los viales de ADYNOVATE y diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de usarlos.
2. Retire las tapas de plástico de los viales de ADYNOVATE y diluyente.
3. Limpie los tapones de caucho con una gasa alcoholada estéril y déjelos secar antes de usarlos.
4. Abra el empaque del dispositivo BAXJECT II Hi- Flow despegándole la tapa, sin tocar el interior (Figura A).

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

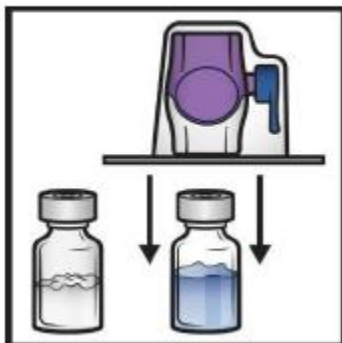
No saque el dispositivo del empaque.

**Figura A**



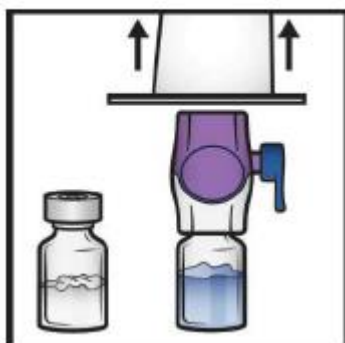
5. Dele vuelta el empaque: Presione recto hacia abajo para insertar completamente el pico de plástico transparente a través del tapón del vial del diluyente (Figura B).

**Figura B**



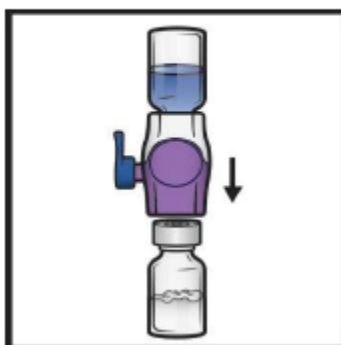
6. Tome el empaque BAXJECT II Hi-Flow por el borde y tire de él para desprenderlo del dispositivo (Figura C). No quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. No toque el pico de plástico morado expuesto.

**Figura C**



7. Dele vuelta al sistema de forma que el vial del diluyente quede arriba. Inserte rápido el pico de plástico morado por completo en el tapón del vial de ADYNOVATE empujando recto hacia abajo (Figura D). El vacío succionará el diluyente hacia el vial de ADYNOVATE.

**Figura D**



8. Agite con suavidad hasta cuando el ADYNOVATE esté completamente disuelto. No refrigere después de la reconstitución.

9. Si la dosis requiere más de un vial de ADYNOVATE, reconstituya cada vial siguiendo los pasos anteriores. Utilice otro dispositivo BAXJECT II Hi-Flow para reconstituir cada vial de ADYNOVATE y diluyente.

#### Administración

Inspeccione visualmente la solución reconstituida de ADYNOVATE para detectar material en partículas y cambios de coloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución final de ADYNOVATE debe ser transparente e incolora. No utilizar si se observan material en partículas o cambios de coloración.

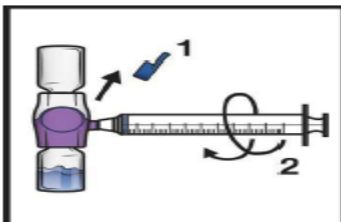
Administre el ADYNOVATE tan pronto como sea posible, pero a más tardar 3 horas después de su reconstitución.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pasos de la administración:

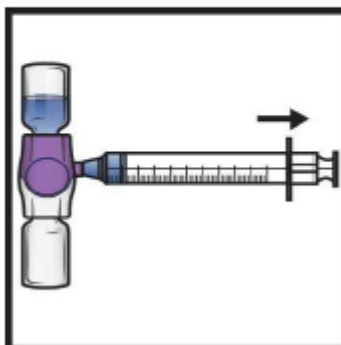
1. Quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Conecte la jeringa al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). Se recomienda usar una jeringa con conexión de tipo Luer-lock. No inyecte aire.

**Figura E**



2. Dele vuelta al sistema (ahora el vial de ADYNOVATE queda arriba). Extraiga el concentrado del factor en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura F).

**Figura F**



3. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVATE se puede extraer el contenido de varias ampollas en la misma jeringa.
4. Desconecte la jeringa; conéctele una aguja adecuada.
5. Inyecte ADYNOVATE por vía intravenosa durante un periodo menor o igual a 5 minutos (máxima velocidad de infusión 10 mL/min).

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$  de sujetos) i s clínicos fueron dolor de cabeza, erupción cutánea, náuseas, mareos y urticaria.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del ADYNOVATE fue evaluada en 365 pacientes tratados previamente (PTP) y pacientes no tratados previamente (PUPs, por sus siglas en inglés) con Hemofilia A severa (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE en 6 estudios terminados, multicéntricos, prospectivos de etiqueta abierta y en 1 estudio clínico en curso. El número total de se de datos de seguridad es de 74487. La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas para ADYNOVATE

Clase del sistema orgánico del MedDRA	Término preferido de MedDRA	Número de sujetos n (%) (N=365)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	25 (6.8%)
	Náuseas	8 (2.2%)
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	3 (0.8%)
Trastorno del sistema inmunitario	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	2 (0.5%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	41 (11.2%)
	Mareos	7 (1.9%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	10 (2.7%)
	Urticaria	7 (1.9%)
	Erupción por drogas	1 (0.3%)
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0.27%)
Investigaciones	Aumento del recuento de eosinófilos	2 (0.5%)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Reacción relacionada con la perfusión	2 (0.5%)

<sup>a</sup>El evento de hipersensibilidad fue una erupción transitoria leve no severa, que ocurrió en un paciente de 2 años de edad que había desarrollado una erupción previa mientras estaba en ADYNOVATE

Dos casos de pancreatitis aguda, sin causa desencadenante identificada en un caso, se notificaron en adultos durante un estudio de extensión del ensayo clínico que evaluó a 216 sujetos. La administración de ADYNOVATE continuó y ambos casos se resolvieron.

## Inmunogenicidad

Los sujetos de los ensayos clínicos fueron monitoreados para evaluar anticuerpos neutralizantes contra FVIII. De los 6 ensayos clínicos completados en pacientes tratados previamente (PTP), en el ensayo controlado aleatorio que comparó diferentes regímenes de dosificación de Adynovate, un paciente tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo a 0,6 BU mientras recibía una dosis más frecuente con

Adynovate. En un estudio de continuación con Adynovate, un paciente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo (0,6 BU). La repetición de las pruebas no confirmó la presencia del inhibidor. Ambos sujetos continuaron el tratamiento sin cambios en la dosis de Adynovate.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. No se detectaron anticuerpos preexistentes de unión a sustancias emergentes de tratamiento contra FVIII, PEG-FVIII o PEG. De los 365 sujetos treinta y seis sujetos en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=5), el Factor VIII-PEG (n=31) y/o PEG (n=6) antes de la primera exposición a ADYNOVATE. Veinticuatro sujetos que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n=10), FVIII-PEG (n=16) y/o PEG (n=3) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Dos sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al ADYNOVATE, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento.

A partir de un estudio en curso en pacientes no tratados previamente < 6 años con hemofilia A severa, se notificaron 9 casos de desarrollo de inhibidores de FVIII asociados con el tratamiento con Adynovate.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra a incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221216957 se solicita modificación de dosificación / grupo etario, reacciones adversas y aprobación de inserto, información para prescribir y declaración sucinta versión 02 de Septiembre de 2022 para Factor Antihemofílico (recombinante) PEGilado Vial con polvo para reconstituir contiene 2000 UI (Adynovate®).**

**Las modificaciones en posología consisten en la adición de información sobre advertencias en la preparación y la actualización de reacciones adversas con información derivada de nuevos estudios.**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar la solicitud de modificaciones propuestas por el interesado:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión 02 de Septiembre de 2022

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Posología y administración**

**Solamente para uso intravenoso después de la reconstitución.**

**Posología**

•La etiqueta de cada vial de ADYNOVATE declara la potencia real del factor VIII en unidades internacionales. Esto puede ser más o menos que la potencia nominal / contenido del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad del factor VIII que contiene un mL de plasma humano normal.

•La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la localización y la magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. Se necesita un cuidadoso seguimiento de la terapia de reemplazo en los casos de episodios hemorrágicos severos o potencialmente mortales.

•La asignación de la potencia se determina mediante un ensayo de coagulación de un solo paso. Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden ser monitoreados clínicamente con un ensayo de coagulación de un solo paso.

•La dosis de ADYNOVATE se calcula con base en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de ADYNOVATE por kg de peso corporal aumenta el nivel plasmático del factor VIII en 2 UI/dL de plasma. Utilice la siguiente fórmula para calcular el aumento esperado del pico in vivo del nivel del factor VIII expresado en UI/dL (o % del valor normal) y la dosis para alcanzar un aumento deseado in vivo del pico del nivel del factor VIII:

**Aumento estimado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] × 2 (UI/dL por UI/kg)**

**Dosis (UI) = Peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)**

•Los pacientes varían en su farmacocinética (p.ej., depuración, vida media, recuperación in vivo) y su respuesta clínica. La dosis y la frecuencia de ADYNOVATE deben basarse en la respuesta clínica individual.

**Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos**

En la Tabla 1 se da una guía posológica del ADYNOVATE para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos. Mantener el nivel plasmático de actividad del factor VIII igual o superior a los niveles plasmáticos arriba descritos (en UI/dL o % del valor normal).

**Tabla 1: Posología para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos**

Tipo de sangrado	Nivel deseado de factor VIII (UI/dL o % del valor normal)	Dosis (UI/kg) <sup>a</sup>	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Hemartrosis precoz, sangrado muscular leve o episodio hemorrágico oral leve.	20-40	10-20	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Moderado Sangrado muscular, sangrado moderado dentro de la cavidad oral, hemartrosis definidas y traumatismo conocido.	30-60	15-30	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Mayor Sangrado significativo gastrointestinal, intracraneal, intraabdominal o intratorácico, sangrado del sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retroperitoneal o retrofaringeo o en la vaina del psoas iliaco, fracturas, traumatismo craneoencefálico.	60-100	30-50	8-24	Hasta la resolución de la hemorragia.

<sup>a</sup> Dosis (UI/kg) = Aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

### Manejo perioperatorio

En la Tabla 2 se da una guía posológica para ADYNOVATE en cirugía (manejo perioperatorio). Debería estudiarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en o por encima del intervalo deseado.

**Tabla 2: Posología para el manejo perioperatorio**

Tipo de Cirugía	Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal o UI/dL)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
<b>Menor</b> Incluida exodoncia	60-100	30-50	Dentro de la hora previa a la cirugía.  Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetir según necesidad hasta la resolución de la hemorragia.
<b>Mayor</b> Cirugía intracraneal, intraabdominal, o intratorácica, cirugía de reemplazo articular	80-120 (pre- y postoperatorio)	40-60	Dentro de la hora previa a la operación para alcanzar 100% de actividad.  Repetir cada 8 a 24 horas (de 6 a 24 horas en pacientes <12 años de edad) para mantener la actividad del FVIII dentro del intervalo deseado	Hasta la cicatrización adecuada de la herida

### Profilaxis habitual

Administrar 40-5 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños y adultos y adolescentes (mayores de 12 años). Administrar 55 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños (< 12 años) hasta máximo 70 UI/kg. Ajustar la dosis en función de la respuesta clínica del paciente.

### Preparación y reconstitución

#### Preparación

- No retire los viales de ADYNOVATE o diluyentes de la carcasa externa.
- Examine el embalaje que contiene ADYNOVATE para asegurarse de que no presente daños o alteraciones de la tapa. No lo use si la tapa no está completamente sellada en el blíster.
- Utilice una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) y una superficie de trabajo plana durante el procedimiento de reconstitución.

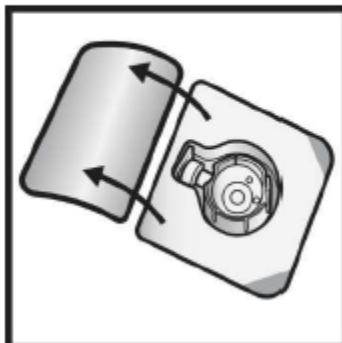
#### Reconstitución

1. Permita que los viales de ADYNOVATE y diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de usarlos.
5. Retire las tapas de plástico de los viales de ADYNOVATE y diluyente.
6. Limpie los tapones de caucho con una gasa alcoholada estéril y déjelos secar antes de usarlos.
7. Abra el empaque del dispositivo BAXJECT II Hi- Flow despegándole la tapa, sin tocar el interior (Figura A).

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

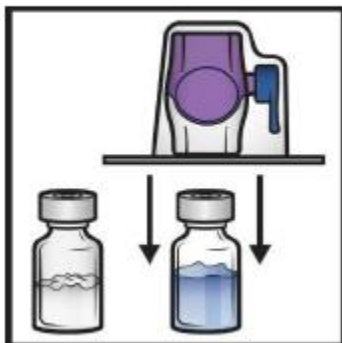
No saque el dispositivo del empaque.

Figura A



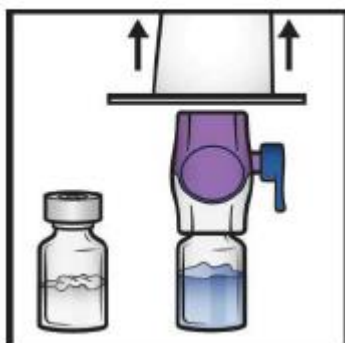
5. Dele vuelta el empaque: Presione recto hacia abajo para insertar completamente el pico de plástico transparente a través del tapón del vial del diluyente (Figura B).

Figura B



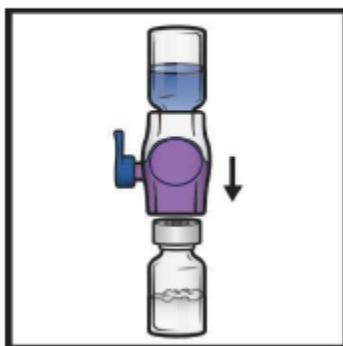
6. Tome el empaque BAXJECT II Hi-Flow por el borde y tire de él para desprenderlo del dispositivo (Figura C). No quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. No toque el pico de plástico morado expuesto.

**Figura C**



7. Dele vuelta al sistema de forma que el vial del diluyente quede arriba. Inserte rápido el pico de plástico morado por completo en el tapón del vial de ADYNOVATE empujando recto hacia abajo (Figura D). El vacío succionará el diluyente hacia el vial de ADYNOVATE.

**Figura D**



8. Agite con suavidad hasta cuando el ADYNOVATE esté completamente disuelto. No refrigere después de la reconstitución.

9. Si la dosis requiere más de un vial de ADYNOVATE, reconstituya cada vial siguiendo los pasos anteriores. Utilice otro dispositivo BAXJECT II Hi-Flow para reconstituir cada vial de ADYNOVATE y diluyente.

### Administración

Inspeccione visualmente la solución reconstituida de ADYNOVATE para detectar material en partículas y cambios de coloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución final de ADYNOVATE debe ser transparente e incolora. No utilizar si se observan material en partículas o cambios de coloración.

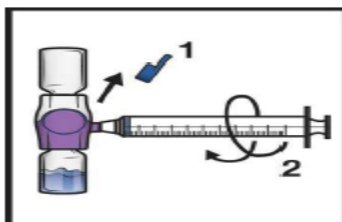
Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Administre el ADYNOVATE tan pronto como sea posible, pero a más tardar 3 horas después de su reconstitución.

**Pasos de la administración:**

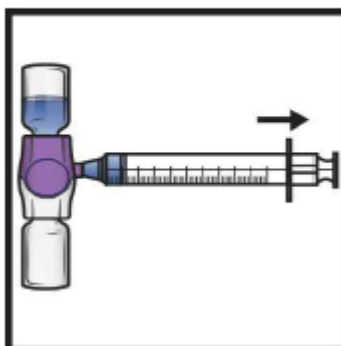
1. Quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Conecte la jeringa al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). Se recomienda usar una jeringa con conexión de tipo Luer-lock. No inyecte aire.

**Figura E**



2. Dele vuelta al sistema (ahora el vial de ADYNOVATE queda arriba). Extraiga el concentrado del factor en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura F).

**Figura F**



3. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVATE se puede extraer el contenido de varias ampollas en la misma jeringa.
4. Desconecte la jeringa; conéctele una aguja adecuada.
5. Inyecte ADYNOVATE por vía intravenosa durante un periodo menor o igual a 5 minutos (máxima velocidad de infusión 10 mL/min).

**Nuevas reacciones adversas**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$  de sujetos) i s clínicos fueron dolor de cabeza, erupción cutánea, náuseas, mareos y urticaria.

### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del ADYNOVATE fue evaluada en 365 pacientes tratados previamente (PTP) y pacientes no tratados previamente (PUPs, por sus siglas en inglés) con Hemofilia A severa (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE en 6 estudios terminados, multicéntricos, prospectivos de etiqueta abierta y en 1 estudio clínico en curso. El número total de se de datos de seguridad es de 74487. La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas para ADYNOVATE

Clase del sistema orgánico del MedDRA	Término preferido de MedDRA	Número de sujetos n (%) (N=365)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	25 (6.8%)
	Náuseas	8 (2.2%)
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	3 (0.8%)
Trastorno del sistema inmunitario	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	2 (0.5%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	41 (11.2%)
	Mareos	7 (1.9%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	10 (2.7%)
	Urticaria	7 (1.9%)
	Erupción por drogas	1 (0.3%)
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0.27%)
Investigaciones	Aumento del recuento de eosinófilos	2 (0.5%)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Reacción relacionada con la perfusión	2 (0.5%)

<sup>a</sup>El evento de hipersensibilidad fue una erupción transitoria leve no severa, que ocurrió en un paciente de 2 años de edad que había desarrollado una erupción previa mientras estaba en ADYNOVATE

Dos casos de pancreatitis aguda, sin causa desencadenante identificada en un caso, se notificaron en adultos durante un estudio de extensión del ensayo clínico que evaluó a 216 sujetos. La administración de ADYNOVATE continuó y ambos casos se resolvieron.

### Inmunogenicidad

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los sujetos de los ensayos clínicos fueron monitoreados para evaluar anticuerpos neutralizantes contra FVIII. De los 6 ensayos clínicos completados en pacientes tratados previamente (PTP), en el ensayo controlado aleatorio que comparó diferentes regímenes de dosificación de Adynovate, un paciente tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo a 0,6 BU mientras recibía una dosis más frecuente con Adynovate. En un estudio de continuación con Adynovate, un paciente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo (0,6 BU). La repetición de las pruebas no confirmó la presencia del inhibidor. Ambos sujetos continuaron el tratamiento sin cambios en la dosis de Adynovate.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. No se detectaron anticuerpos preexistentes de unión a sustancias emergentes de tratamiento contra FVIII, PEG-FVIII o PEG. De los 365 sujetos treinta y seis sujetos en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=5), el Factor VIII-PEG (n=31) y/o PEG (n=6) antes de la primera exposición a ADYNOVATE. Veinticuatro sujetos que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n=10), FVIII-PEG (n=16) y/o PEG (n=3) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Dos sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al ADYNOVATE, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento.

A partir de un estudio en curso en pacientes no tratados previamente < 6 años con hemofilia A severa, se notificaron 9 casos de desarrollo de inhibidores de FVIII asociados con el tratamiento con Adynovate.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra a incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

Con respecto a la declaración sucinta, la sala no se pronuncia dado que no es un documento definido en el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de Insertos/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE

**MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.**

**3.5.2 ADYNOVATE® 500 IU**

Expediente : 20107761  
Radicado : 20221216950  
Fecha : 20/09/2022  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada Vial con polvo para reconstituir contiene 500 UI de Factor Antihemofílico (recombinante) PEGilado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Adynovate®, factor antihemofílico (recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia a (deficiencia congénita de factor VIII) para:

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado.

Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado.

Manejo perioperatorio.

Adynovate® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones: (Del Registro)

El ADYNOVATE está contraindicado en los pacientes que previamente hayan tenido reacciones anafilácticas al ADYNOVATE, a la molécula de origen (ADVATE), a las proteínas de ratón o hámster o a los excipientes del ADYNOVATE (p.ej., Tris, manitol, trehalosa, glutatión, y/o polisorbato 80).

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP, declaración sucinta versión 02 de 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

### Posología

- La etiqueta de cada vial de ADYNOVATE declara la potencia real del factor VIII en unidades internacionales. Esto puede ser más o menos que la potencia nominal / contenido del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad del factor VIII que contiene un mL de plasma humano normal.
- La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la localización y la magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. Se necesita un cuidadoso seguimiento de la terapia de reemplazo en los casos de episodios hemorrágicos severos o potencialmente mortales.
- La asignación de la potencia se determina mediante un ensayo de coagulación de un solo paso. Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden ser monitoreados clínicamente con un ensayo de coagulación de un solo paso.
- La dosis de ADYNOVATE se calcula con base en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de ADYNOVATE por kg de peso corporal aumenta el nivel plasmático del factor VIII en 2 UI/dL de plasma. Utilice la siguiente fórmula para calcular el aumento esperado del pico in vivo del nivel del factor VIII expresado en UI/dL (o % del valor normal) y la dosis para alcanzar un aumento deseado in vivo del pico del nivel del factor VIII:

Aumento estimado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] × 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes varían en su farmacocinética (p.ej., depuración, vida media, recuperación in vivo) y su respuesta clínica. La dosis y la frecuencia de ADYNOVATE deben basarse en la respuesta clínica individual.

### Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos

En la Tabla 1 se da una guía posológica del ADYNOVATE para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos. Mantener el nivel plasmático de actividad del factor VIII igual o superior a los niveles plasmáticos arriba descritos (en UI/dL o % del valor normal).

Tabla 1: Posología para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos

Tipo de sangrado	Nivel deseado de factor VIII (UI/dL o % del valor normal)	Dosis (UI/kg) <sup>a</sup>	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Hemartrosis precoz, sangrado muscular leve o episodio hemorrágico oral leve.	20-40	10-20	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Moderado Sangrado muscular, sangrado moderado dentro de la cavidad oral, hemartrosis definidas y traumatismo conocido.	30-60	15-30	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Mayor Sangrado significativo gastrointestinal, intracraneal, intraabdominal o intratorácico, sangrado del sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas iliaco, fracturas, traumatismo craneoencefálico.	60-100	30-50	8-24	Hasta la resolución de la hemorragia.

<sup>a</sup> Dosis (UI/kg) = Aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

### Manejo perioperatorio

En la Tabla 2 se da una guía posológica para ADYNOVATE en cirugía (manejo perioperatorio). Debería estudiarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en o por encima del intervalo deseado.

Tabla 2: Posología para el manejo perioperatorio

Tipo de Cirugía	Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal o UI/dL)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
<b>Menor</b> Incluida exodoncia	60-100	30-50	Dentro de la hora previa a la cirugía.  Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetir según necesidad hasta la resolución de la hemorragia.
<b>Mayor</b> Cirugía intracraneal, intraabdominal, o intratorácica, cirugía de reemplazo articular	80-120 (pre- y postoperatorio)	40-60	Dentro de la hora previa a la operación para alcanzar 100% de actividad.  Repetir cada 8 a 24 horas (de 6 a 24 horas en pacientes <12 años de edad) para mantener la actividad del FVIII dentro del intervalo deseado	Hasta la cicatrización adecuada de la herida

#### Profilaxis habitual

Administrar 40-5 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños y adultos y adolescentes (mayores de 12 años). Administrar 55 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños (< 12 años) hasta máximo 70 UI/kg. Ajustar la dosis en función de la respuesta clínica del paciente.

#### Preparación y reconstitución

##### Preparación

- No retire los viales de ADYNOVATE o diluyentes de la carcasa externa.
- Examine el embalaje que contiene ADYNOVATE para asegurarse de que no presente daños o alteraciones de la tapa. No lo use si la tapa no está completamente sellada en el blíster.
- Utilice una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) y una superficie de trabajo plana durante el procedimiento de reconstitución.

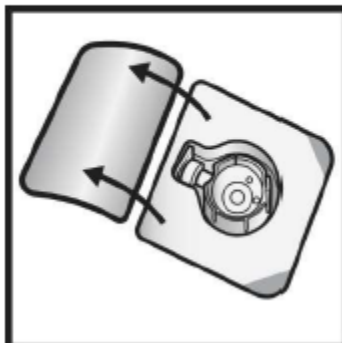
##### Reconstitución

1. Permita que los viales de ADYNOVATE y diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de usarlos.
8. Retire las tapas de plástico de los viales de ADYNOVATE y diluyente.
9. Limpie los tapones de caucho con una gasa alcoholada estéril y déjelos secar antes de usarlos.
10. Abra el empaque del dispositivo BAXJECT II Hi- Flow despegándole la tapa, sin tocar el interior (Figura A).

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

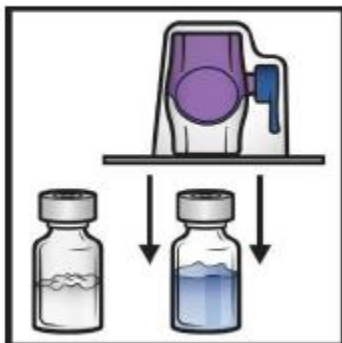
No saque el dispositivo del empaque.

**Figura A**



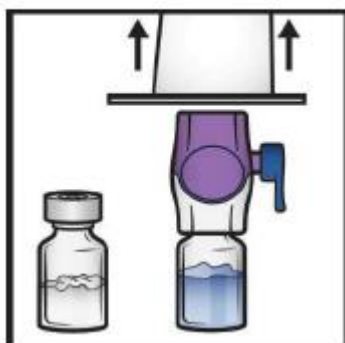
5. Dele vuelta el empaque: Presione recto hacia abajo para insertar completamente el pico de plástico transparente a través del tapón del vial del diluyente (Figura B).

**Figura B**



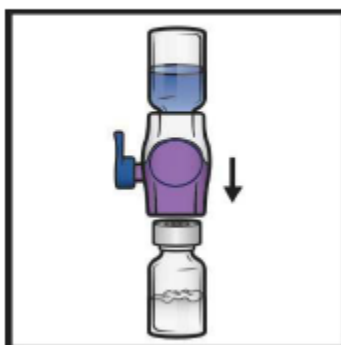
6. Tome el empaque BAXJECT II Hi-Flow por el borde y tire de él para desprenderlo del dispositivo (Figura C). No quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. No toque el pico de plástico morado expuesto.

**Figura C**



7. Dele vuelta al sistema de forma que el vial del diluyente quede arriba. Inserte rápido el pico de plástico morado por completo en el tapón del vial de ADYNOVATE empujando recto hacia abajo (Figura D). El vacío succionará el diluyente hacia el vial de ADYNOVATE.

**Figura D**



8. Agite con suavidad hasta cuando el ADYNOVATE esté completamente disuelto. No refrigere después de la reconstitución.

9. Si la dosis requiere más de un vial de ADYNOVATE, reconstituya cada vial siguiendo los pasos anteriores. Utilice otro dispositivo BAXJECT II Hi-Flow para reconstituir cada vial de ADYNOVATE y diluyente.

#### Administración

Inspeccione visualmente la solución reconstituida de ADYNOVATE para detectar material en partículas y cambios de coloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución final de ADYNOVATE debe ser transparente e incolora. No utilizar si se observan material en partículas o cambios de coloración.

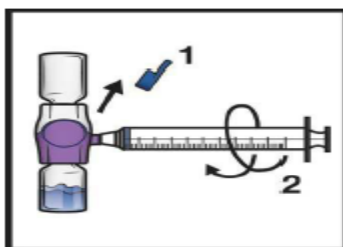
Administre el ADYNOVATE tan pronto como sea posible, pero a más tardar 3 horas después de su reconstitución.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pasos de la administración:

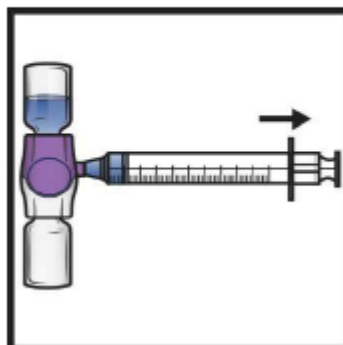
1. Quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Conecte la jeringa al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). Se recomienda usar una jeringa con conexión de tipo Luer-lock. No inyecte aire.

**Figura E**



2. Dele vuelta al sistema (ahora el vial de ADYNOVATE queda arriba). Extraiga el concentrado del factor en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura F).

**Figura F**



3. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVATE se puede extraer el contenido de varias ampollas en la misma jeringa.
4. Desconecte la jeringa; conéctele una aguja adecuada.
5. Inyecte ADYNOVATE por vía intravenosa durante un periodo menor o igual a 5 minutos (máxima velocidad de infusión 10 mL/min).

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$  de sujetos) i s clínicos fueron dolor de cabeza, erupción cutánea, náuseas, mareos y urticaria.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del ADYNOVATE fue evaluada en 365 pacientes tratados previamente (PTP) y pacientes no tratados previamente (PUPs, por sus siglas en inglés) con Hemofilia A severa (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE en 6 estudios terminados, multicéntricos, prospectivos de etiqueta abierta y en 1 estudio clínico en curso. El número total de se de datos de seguridad es de 74487. La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas para ADYNOVATE

Clase del sistema orgánico del MedDRA	Término preferido de MedDRA	Número de sujetos n (%) (N=365)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	25 (6.8%)
	Náuseas	8 (2.2%)
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	3 (0.8%)
Trastorno del sistema inmunitario	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	2 (0.5%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	41 (11.2%)
	Mareos	7 (1.9%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	10 (2.7%)
	Urticaria	7 (1.9%)
	Erupción por drogas	1 (0.3%)
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0.27%)
Investigaciones	Aumento del recuento de eosinófilos	2 (0.5%)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Reacción relacionada con la perfusión	2 (0.5%)

<sup>a</sup>El evento de hipersensibilidad fue una erupción transitoria leve no severa, que ocurrió en un paciente de 2 años de edad que había desarrollado una erupción previa mientras estaba en ADYNOVATE

Dos casos de pancreatitis aguda, sin causa desencadenante identificada en un caso, se notificaron en adultos durante un estudio de extensión del ensayo clínico que evaluó a 216 sujetos. La administración de ADYNOVATE continuó y ambos casos se resolvieron.

## Inmunogenicidad

Los sujetos de los ensayos clínicos fueron monitoreados para evaluar anticuerpos neutralizantes contra FVIII. De los 6 ensayos clínicos completados en pacientes tratados previamente (PTP), en el ensayo controlado aleatorio que comparó diferentes regímenes de dosificación de Adynovate, un paciente tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo a 0,6 BU mientras recibía una dosis más frecuente con

Adynovate. En un estudio de continuación con Adynovate, un paciente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo (0,6 BU). La repetición de las pruebas no confirmó la presencia del inhibidor. Ambos sujetos continuaron el tratamiento sin cambios en la dosis de Adynovate.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. No se detectaron anticuerpos preexistentes de unión a sustancias emergentes de tratamiento contra FVIII, PEG-FVIII o PEG. De los 365 sujetos treinta y seis sujetos en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=5), el Factor VIII-PEG (n=31) y/o PEG (n=6) antes de la primera exposición a ADYNOVATE. Veinticuatro sujetos que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n=10), FVIII-PEG (n=16) y/o PEG (n=3) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Dos sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al ADYNOVATE, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento.

A partir de un estudio en curso en pacientes no tratados previamente < 6 años con hemofilia A severa, se notificaron 9 casos de desarrollo de inhibidores de FVIII asociados con el tratamiento con Adynovate.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra a incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221216950 se solicita modificación de dosificación / grupo etario, reacciones adversas y aprobación de inserto, información para prescribir y declaración sucinta versión 02 de Septiembre de 2022 para Factor Antihemofílico (recombinante) PEGilado Vial con polvo para reconstituir contiene 500 IU (Adynovate®).**

**Las modificaciones en posología consisten en la adición de información sobre advertencias en la preparación y la actualización de reacciones adversas con información derivada de nuevos estudios.**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar la solicitud de modificaciones propuestas por el interesado:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión 02 de Septiembre de 2022

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Posología y administración**

**Solamente para uso intravenoso después de la reconstitución.**

**Posología**

•La etiqueta de cada vial de ADYNOVATE declara la potencia real del factor VIII en unidades internacionales. Esto puede ser más o menos que la potencia nominal / contenido del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad del factor VIII que contiene un mL de plasma humano normal.

•La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la localización y la magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. Se necesita un cuidadoso seguimiento de la terapia de reemplazo en los casos de episodios hemorrágicos severos o potencialmente mortales.

•La asignación de la potencia se determina mediante un ensayo de coagulación de un solo paso. Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden ser monitoreados clínicamente con un ensayo de coagulación de un solo paso.

•La dosis de ADYNOVATE se calcula con base en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de ADYNOVATE por kg de peso corporal aumenta el nivel plasmático del factor VIII en 2 UI/dL de plasma. Utilice la siguiente fórmula para calcular el aumento esperado del pico in vivo del nivel del factor VIII expresado en UI/dL (o % del valor normal) y la dosis para alcanzar un aumento deseado in vivo del pico del nivel del factor VIII:

**Aumento estimado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] × 2 (UI/dL por UI/kg)**

**Dosis (UI) = Peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)**

•Los pacientes varían en su farmacocinética (p.ej., depuración, vida media, recuperación in vivo) y su respuesta clínica. La dosis y la frecuencia de ADYNOVATE deben basarse en la respuesta clínica individual.

**Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos**

En la Tabla 1 se da una guía posológica del ADYNOVATE para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos. Mantener el nivel plasmático de actividad del factor VIII igual o superior a los niveles plasmáticos arriba descritos (en UI/dL o % del valor normal).

**Tabla 1: Posología para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos**

Tipo de sangrado	Nivel deseado de factor VIII (UI/dL o % del valor normal)	Dosis (UI/kg) <sup>a</sup>	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Hemartrosis precoz, sangrado muscular leve o episodio hemorrágico oral leve.	20-40	10-20	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Moderado Sangrado muscular, sangrado moderado dentro de la cavidad oral, hemartrosis definidas y traumatismo conocido.	30-60	15-30	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Mayor Sangrado significativo gastrointestinal, intracraneal, intraabdominal o intratorácico, sangrado del sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retroperitoneal o retrofaringeo o en la vaina del psoas iliaco, fracturas, traumatismo craneoencefálico.	60-100	30-50	8-24	Hasta la resolución de la hemorragia.

<sup>a</sup> Dosis (UI/kg) = Aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

### Manejo perioperatorio

En la Tabla 2 se da una guía posológica para ADYNOVATE en cirugía (manejo perioperatorio). Debería estudiarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en o por encima del intervalo deseado.

**Tabla 2: Posología para el manejo perioperatorio**

Tipo de Cirugía	Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal o UI/dL)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
<b>Menor</b> Incluida exodoncia	60-100	30-50	Dentro de la hora previa a la cirugía.  Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetir según necesidad hasta la resolución de la hemorragia.
<b>Mayor</b> Cirugía intracraneal, intraabdominal, o intratorácica, cirugía de reemplazo articular	80-120 (pre- y postoperatorio)	40-60	Dentro de la hora previa a la operación para alcanzar 100% de actividad.  Repetir cada 8 a 24 horas (de 6 a 24 horas en pacientes <12 años de edad) para mantener la actividad del FVIII dentro del intervalo deseado	Hasta la cicatrización adecuada de la herida

### Profilaxis habitual

Administrar 40-5 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños y adultos y adolescentes (mayores de 12 años). Administrar 55 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños (< 12 años) hasta máximo 70 UI/kg. Ajustar la dosis en función de la respuesta clínica del paciente.

### Preparación y reconstitución

#### Preparación

- No retire los viales de ADYNOVATE o diluyentes de la carcasa externa.
- Examine el embalaje que contiene ADYNOVATE para asegurarse de que no presente daños o alteraciones de la tapa. No lo use si la tapa no está completamente sellada en el blíster.
- Utilice una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) y una superficie de trabajo plana durante el procedimiento de reconstitución.

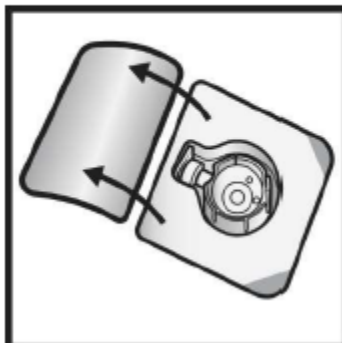
#### Reconstitución

1. Permita que los viales de ADYNOVATE y diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de usarlos.
11. Retire las tapas de plástico de los viales de ADYNOVATE y diluyente.
12. Limpie los tapones de caucho con una gasa alcoholada estéril y déjelos secar antes de usarlos.
13. Abra el empaque del dispositivo BAXJECT II Hi- Flow despegándole la tapa, sin tocar el interior (Figura A).

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

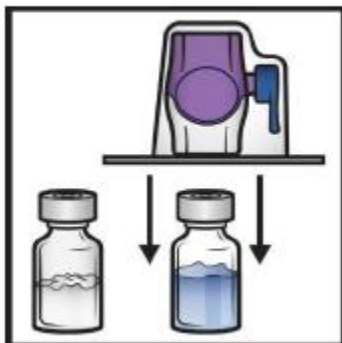
**No saque el dispositivo del empaque.**

**Figura A**



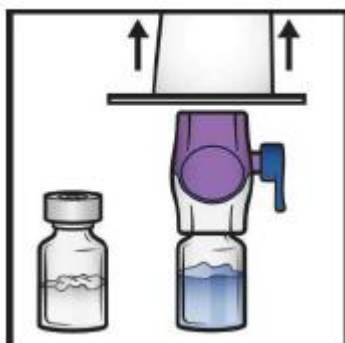
**5. Dele vuelta el empaque: Presione recto hacia abajo para insertar completamente el pico de plástico transparente a través del tapón del vial del diluyente (Figura B).**

**Figura B**



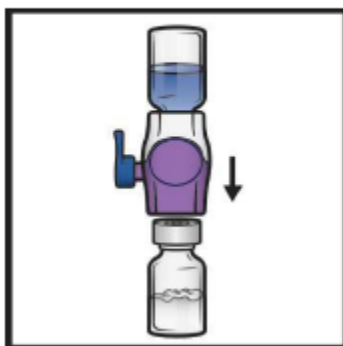
**6. Tome el empaque BAXJECT II Hi-Flow por el borde y tire de él para desprenderlo del dispositivo (Figura C). No quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. No toque el pico de plástico morado expuesto.**

Figura C



7. Dele vuelta al sistema de forma que el vial del diluyente quede arriba. Inserte rápido el pico de plástico morado por completo en el tapón del vial de ADYNOVATE empujando recto hacia abajo (Figura D). El vacío succionará el diluyente hacia el vial de ADYNOVATE.

Figura D



8. Agite con suavidad hasta cuando el ADYNOVATE esté completamente disuelto. No refrigere después de la reconstitución.

9. Si la dosis requiere más de un vial de ADYNOVATE, reconstituya cada vial siguiendo los pasos anteriores. Utilice otro dispositivo BAXJECT II Hi-Flow para reconstituir cada vial de ADYNOVATE y diluyente.

### Administración

Inspeccione visualmente la solución reconstituida de ADYNOVATE para detectar material en partículas y cambios de coloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución final de ADYNOVATE debe ser transparente e incolora. No utilizar si se observan material en partículas o cambios de coloración.

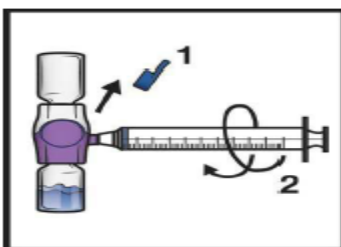
Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Administre el ADYNOVATE tan pronto como sea posible, pero a más tardar 3 horas después de su reconstitución.

**Pasos de la administración:**

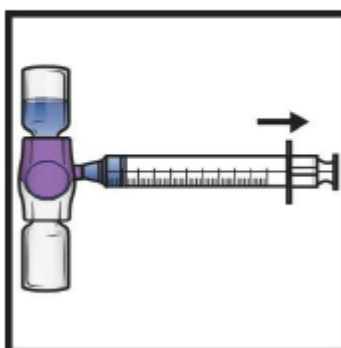
1. Quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Conecte la jeringa al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). Se recomienda usar una jeringa con conexión de tipo Luer-lock. No inyecte aire.

**Figura E**



2. Dele vuelta al sistema (ahora el vial de ADYNOVATE queda arriba). Extraiga el concentrado del factor en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura F).

**Figura F**



3. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVATE se puede extraer el contenido de varias ampollas en la misma jeringa.
4. Desconecte la jeringa; conéctele una aguja adecuada.
5. Inyecte ADYNOVATE por vía intravenosa durante un periodo menor o igual a 5 minutos (máxima velocidad de infusión 10 mL/min).

**Nuevas reacciones adversas**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$  de sujetos) i s clínicos fueron dolor de cabeza, erupción cutánea, náuseas, mareos y urticaria.

### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del ADYNOVATE fue evaluada en 365 pacientes tratados previamente (PTP) y pacientes no tratados previamente (PUPs, por sus siglas en inglés) con Hemofilia A severa (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE en 6 estudios terminados, multicéntricos, prospectivos de etiqueta abierta y en 1 estudio clínico en curso. El número total de se de datos de seguridad es de 74487. La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas para ADYNOVATE

Clase del sistema orgánico del MedDRA	Término preferido de MedDRA	Número de sujetos n (%) (N=365)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	25 (6.8%)
	Náuseas	8 (2.2%)
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	3 (0.8%)
Trastorno del sistema inmunitario	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	2 (0.5%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	41 (11.2%)
	Mareos	7 (1.9%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	10 (2.7%)
	Urticaria	7 (1.9%)
	Erupción por drogas	1 (0.3%)
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0.27%)
Investigaciones	Aumento del recuento de eosinófilos	2 (0.5%)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Reacción relacionada con la perfusión	2 (0.5%)

<sup>a</sup>El evento de hipersensibilidad fue una erupción transitoria leve no severa, que ocurrió en un paciente de 2 años de edad que había desarrollado una erupción previa mientras estaba en ADYNOVATE

Dos casos de pancreatitis aguda, sin causa desencadenante identificada en un caso, se notificaron en adultos durante un estudio de extensión del ensayo clínico que evaluó a 216 sujetos. La administración de ADYNOVATE continuó y ambos casos se resolvieron.

### Inmunogenicidad

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los sujetos de los ensayos clínicos fueron monitoreados para evaluar anticuerpos neutralizantes contra FVIII. De los 6 ensayos clínicos completados en pacientes tratados previamente (PTP), en el ensayo controlado aleatorio que comparó diferentes regímenes de dosificación de Adynovate, un paciente tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo a 0,6 BU mientras recibía una dosis más frecuente con Adynovate. En un estudio de continuación con Adynovate, un paciente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo (0,6 BU). La repetición de las pruebas no confirmó la presencia del inhibidor. Ambos sujetos continuaron el tratamiento sin cambios en la dosis de Adynovate.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. No se detectaron anticuerpos preexistentes de unión a sustancias emergentes de tratamiento contra FVIII, PEG-FVIII o PEG. De los 365 sujetos treinta y seis sujetos en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=5), el Factor VIII-PEG (n=31) y/o PEG (n=6) antes de la primera exposición a ADYNOVATE. Veinticuatro sujetos que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n=10), FVIII-PEG (n=16) y/o PEG (n=3) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Dos sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al ADYNOVATE, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento. A partir de un estudio en curso en pacientes no tratados previamente < 6 años con hemofilia A severa, se notificaron 9 casos de desarrollo de inhibidores de FVIII asociados con el tratamiento con Adynovate.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra a incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

Con respecto a la declaración sucinta, la sala no se pronuncia dado que no es un documento definido en el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de Insertos/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.5.3 ADYNOVATE® 1000 IU

Expediente : 20107760  
Radicado : 20221216955  
Fecha : 20/09/2022  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

#### Composición:

Cada Vial con polvo para reconstituir contiene 1000 UI de Factor Antihemofílico (recombinante) PEGilado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Adynovate®, factor antihemofílico (recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia a (deficiencia congénita de factor VIII) para:

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado.

Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado.

Manejo perioperatorio.

Adynovate® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones: (Del Registro)

El ADYNOVATE está contraindicado en los pacientes que previamente hayan tenido reacciones anafilácticas al ADYNOVATE, a la molécula de origen (ADVATE), a las proteínas de ratón o hámster o a los excipientes del ADYNOVATE (p.ej., Tris, manitol, trehalosa, glutatión, y/o polisorbato 80).

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inseto e IPP, declaración sucinta versión 02 de 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Solamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Posología

- La etiqueta de cada vial de ADYNOVATE declara la potencia real del factor VIII en unidades internacionales. Esto puede ser más o menos que la potencia nominal / contenido del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad del factor VIII que contiene un mL de plasma humano normal.
- La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la localización y la magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. Se necesita un cuidadoso seguimiento de la terapia de reemplazo en los casos de episodios hemorrágicos severos o potencialmente mortales.
- La asignación de la potencia se determina mediante un ensayo de coagulación de un solo paso. Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden ser monitoreados clínicamente con un ensayo de coagulación de un solo paso.
- La dosis de ADYNOVATE se calcula con base en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de ADYNOVATE por kg de peso corporal aumenta el nivel plasmático del factor VIII en 2 UI/dL de plasma. Utilice la siguiente fórmula para calcular el aumento esperado del pico in vivo del nivel del factor VIII expresado en UI/dL (o % del valor normal) y la dosis para alcanzar un aumento deseado in vivo del pico del nivel del factor VIII:

Aumento estimado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] × 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes varían en su farmacocinética (p.ej., depuración, vida media, recuperación in vivo) y su respuesta clínica. La dosis y la frecuencia de ADYNOVATE deben basarse en la respuesta clínica individual.

### Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos

En la Tabla 1 se da una guía posológica del ADYNOVATE para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos. Mantener el nivel plasmático de actividad del factor VIII igual o superior a los niveles plasmáticos arriba descritos (en UI/dL o % del valor normal).

Tabla 1: Posología para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos

Tipo de sangrado	Nivel deseado de factor VIII (UI/dL o % del valor normal)	Dosis (UI/kg) <sup>a</sup>	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Hemartrosis precoz, sangrado muscular leve o episodio hemorrágico oral leve.	20-40	10-20	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Moderado Sangrado muscular, sangrado moderado dentro de la cavidad oral, hemartrosis definidas y traumatismo conocido.	30-60	15-30	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Mayor Sangrado significativo gastrointestinal, intracraneal, intraabdominal o intratorácico, sangrado del sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retroperitoneal o retrofaringeo o en la vaina del psoas iliaco, fracturas, traumatismo craneoencefálico.	60-100	30-50	8-24	Hasta la resolución de la hemorragia.

<sup>a</sup> Dosis (UI/kg) = Aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

### Manejo perioperatorio

En la Tabla 2 se da una guía posológica para ADYNOVATE en cirugía (manejo perioperatorio). Debería estudiarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en o por encima del intervalo deseado.

Tabla 2: Posología para el manejo perioperatorio

Tipo de Cirugía	Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal o UI/dL)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
<b>Menor</b> Incluida exodoncia	60-100	30-50	Dentro de la hora previa a la cirugía.  Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetir según necesidad hasta la resolución de la hemorragia.
<b>Mayor</b> Cirugía intracraneal, intraabdominal, o intratorácica, cirugía de reemplazo articular	80-120 (pre- y postoperatorio)	40-60	Dentro de la hora previa a la operación para alcanzar 100% de actividad.  Repetir cada 8 a 24 horas (de 6 a 24 horas en pacientes <12 años de edad) para mantener la actividad del FVIII dentro del intervalo deseado	Hasta la cicatrización adecuada de la herida

#### Profilaxis habitual

Administrar 40-5 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños y adultos y adolescentes (mayores de 12 años). Administrar 55 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños (< 12 años) hasta máximo 70 UI/kg. Ajustar la dosis en función de la respuesta clínica del paciente.

#### Preparación y reconstitución

##### Preparación

- No retire los viales de ADYNOVATE o diluyentes de la carcasa externa.
- Examine el embalaje que contiene ADYNOVATE para asegurarse de que no presente daños o alteraciones de la tapa. No lo use si la tapa no está completamente sellada en el blíster.
- Utilice una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) y una superficie de trabajo plana durante el procedimiento de reconstitución.

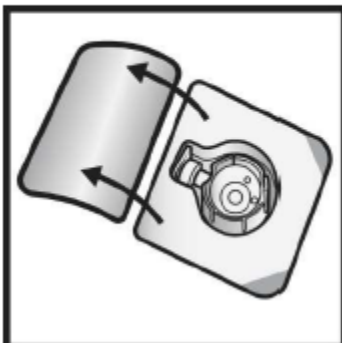
##### Reconstitución

1. Permita que los viales de ADYNOVATE y diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de usarlos.
14. Retire las tapas de plástico de los viales de ADYNOVATE y diluyente.
15. Limpie los tapones de caucho con una gasa alcoholada estéril y déjelos secar antes de usarlos.
16. Abra el empaque del dispositivo BAXJECT II Hi- Flow despegándole la tapa, sin tocar el interior (Figura A).

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

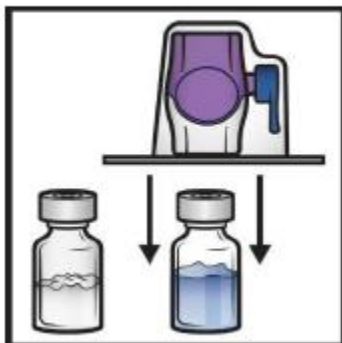
No saque el dispositivo del empaque.

**Figura A**



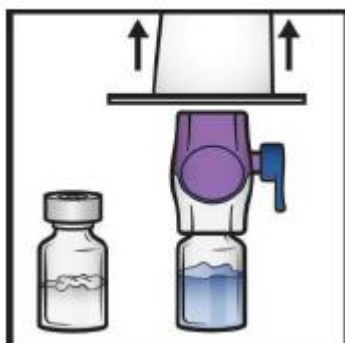
5. Dele vuelta el empaque: Presione recto hacia abajo para insertar completamente el pico de plástico transparente a través del tapón del vial del diluyente (Figura B).

**Figura B**



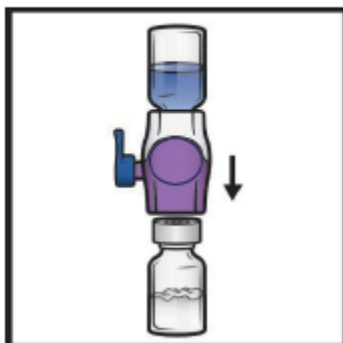
6. Tome el empaque BAXJECT II Hi-Flow por el borde y tire de él para desprenderlo del dispositivo (Figura C). No quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. No toque el pico de plástico morado expuesto.

**Figura C**



7. Dele vuelta al sistema de forma que el vial del diluyente quede arriba. Inserte rápido el pico de plástico morado por completo en el tapón del vial de ADYNOVATE empujando recto hacia abajo (Figura D). El vacío succionará el diluyente hacia el vial de ADYNOVATE.

**Figura D**



8. Agite con suavidad hasta cuando el ADYNOVATE esté completamente disuelto. No refrigere después de la reconstitución.

9. Si la dosis requiere más de un vial de ADYNOVATE, reconstituya cada vial siguiendo los pasos anteriores. Utilice otro dispositivo BAXJECT II Hi-Flow para reconstituir cada vial de ADYNOVATE y diluyente.

#### Administración

Inspeccione visualmente la solución reconstituida de ADYNOVATE para detectar material en partículas y cambios de coloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución final de ADYNOVATE debe ser transparente e incolora. No utilizar si se observan material en partículas o cambios de coloración.

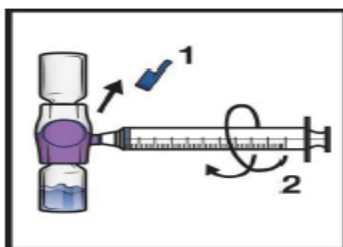
Administre el ADYNOVATE tan pronto como sea posible, pero a más tardar 3 horas después de su reconstitución.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pasos de la administración:

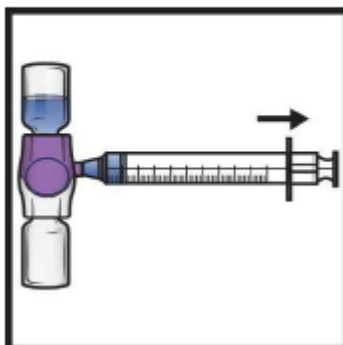
1. Quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Conecte la jeringa al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). Se recomienda usar una jeringa con conexión de tipo Luer-lock. No inyecte aire.

**Figura E**



2. Dele vuelta al sistema (ahora el vial de ADYNOVATE queda arriba). Extraiga el concentrado del factor en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura F).

**Figura F**



3. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVATE se puede extraer el contenido de varias ampollas en la misma jeringa.
4. Desconecte la jeringa; conéctele una aguja adecuada.
5. Inyecte ADYNOVATE por vía intravenosa durante un periodo menor o igual a 5 minutos (máxima velocidad de infusión 10 mL/min).

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$  de sujetos) i s clínicos fueron dolor de cabeza, erupción cutánea, náuseas, mareos y urticaria.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del ADYNOVATE fue evaluada en 365 pacientes tratados previamente (PTP) y pacientes no tratados previamente (PUPs, por sus siglas en inglés) con Hemofilia A severa (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE en 6 estudios terminados, multicéntricos, prospectivos de etiqueta abierta y en 1 estudio clínico en curso. El número total de se de datos de seguridad es de 74487. La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas para ADYNOVATE

Clase del sistema orgánico del MedDRA	Término preferido de MedDRA	Número de sujetos n (%) (N=365)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	25 (6.8%)
	Náuseas	8 (2.2%)
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	3 (0.8%)
Trastorno del sistema inmunitario	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	2 (0.5%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	41 (11.2%)
	Mareos	7 (1.9%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	10 (2.7%)
	Urticaria	7 (1.9%)
	Erupción por drogas	1 (0.3%)
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0.27%)
Investigaciones	Aumento del recuento de eosinófilos	2 (0.5%)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Reacción relacionada con la perfusión	2 (0.5%)

<sup>a</sup>El evento de hipersensibilidad fue una erupción transitoria leve no severa, que ocurrió en un paciente de 2 años de edad que había desarrollado una erupción previa mientras estaba en ADYNOVATE

Dos casos de pancreatitis aguda, sin causa desencadenante identificada en un caso, se notificaron en adultos durante un estudio de extensión del ensayo clínico que evaluó a 216 sujetos. La administración de ADYNOVATE continuó y ambos casos se resolvieron.

## Inmunogenicidad

Los sujetos de los ensayos clínicos fueron monitoreados para evaluar anticuerpos neutralizantes contra FVIII. De los 6 ensayos clínicos completados en pacientes tratados previamente (PTP), en el ensayo controlado aleatorio que comparó diferentes regímenes de dosificación de Adynovate, un paciente tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo a 0,6 BU mientras recibía una dosis más frecuente con

Adynovate. En un estudio de continuación con Adynovate, un paciente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo (0,6 BU). La repetición de las pruebas no confirmó la presencia del inhibidor. Ambos sujetos continuaron el tratamiento sin cambios en la dosis de Adynovate.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. No se detectaron anticuerpos preexistentes de unión a sustancias emergentes de tratamiento contra FVIII, PEG-FVIII o PEG. De los 365 sujetos treinta y seis sujetos en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=5), el Factor VIII-PEG (n=31) y/o PEG (n=6) antes de la primera exposición a ADYNOVATE. Veinticuatro sujetos que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n=10), FVIII-PEG (n=16) y/o PEG (n=3) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Dos sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al ADYNOVATE, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento.

A partir de un estudio en curso en pacientes no tratados previamente < 6 años con hemofilia A severa, se notificaron 9 casos de desarrollo de inhibidores de FVIII asociados con el tratamiento con Adynovate.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra a incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221216955 se solicita modificación de dosificación / grupo etario, reacciones adversas y aprobación de inserto, información para prescribir y declaración sucinta versión 02 de Septiembre de 2022 para Factor Antihemofílico (recombinante) PEGilado Vial con polvo para reconstituir contiene 1000 IU (Adynovate®).**

**Las modificaciones en posología consisten en la adición de información sobre advertencias en la preparación y la actualización de reacciones adversas con información derivada de nuevos estudios.**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar la solicitud de modificaciones propuestas por el interesado:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión 02 de Septiembre de 2022

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Posología y administración**

**Solamente para uso intravenoso después de la reconstitución.**

**Posología**

•La etiqueta de cada vial de ADYNOVATE declara la potencia real del factor VIII en unidades internacionales. Esto puede ser más o menos que la potencia nominal / contenido del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad del factor VIII que contiene un mL de plasma humano normal.

•La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la localización y la magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. Se necesita un cuidadoso seguimiento de la terapia de reemplazo en los casos de episodios hemorrágicos severos o potencialmente mortales.

•La asignación de la potencia se determina mediante un ensayo de coagulación de un solo paso. Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden ser monitoreados clínicamente con un ensayo de coagulación de un solo paso.

•La dosis de ADYNOVATE se calcula con base en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de ADYNOVATE por kg de peso corporal aumenta el nivel plasmático del factor VIII en 2 UI/dL de plasma. Utilice la siguiente fórmula para calcular el aumento esperado del pico in vivo del nivel del factor VIII expresado en UI/dL (o % del valor normal) y la dosis para alcanzar un aumento deseado in vivo del pico del nivel del factor VIII:

**Aumento estimado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] × 2 (UI/dL por UI/kg)**

**Dosis (UI) = Peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)**

•Los pacientes varían en su farmacocinética (p.ej., depuración, vida media, recuperación in vivo) y su respuesta clínica. La dosis y la frecuencia de ADYNOVATE deben basarse en la respuesta clínica individual.

**Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos**

En la Tabla 1 se da una guía posológica del ADYNOVATE para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos. Mantener el nivel plasmático de actividad del factor VIII igual o superior a los niveles plasmáticos arriba descritos (en UI/dL o % del valor normal).

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 1: Posología para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos**

Tipo de sangrado	Nivel deseado de factor VIII (UI/dL o % del valor normal)	Dosis (UI/kg) <sup>a</sup>	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Hemartrosis precoz, sangrado muscular leve o episodio hemorrágico oral leve.	20-40	10-20	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Moderado Sangrado muscular, sangrado moderado dentro de la cavidad oral, hemartrosis definidas y traumatismo conocido.	30-60	15-30	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Mayor Sangrado significativo gastrointestinal, intracraneal, intraabdominal o intratorácico, sangrado del sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas iliaco, fracturas, traumatismo craneoencefálico.	60-100	30-50	8-24	Hasta la resolución de la hemorragia.

<sup>a</sup> Dosis (UI/kg) = Aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

### Manejo perioperatorio

En la Tabla 2 se da una guía posológica para ADYNOVATE en cirugía (manejo perioperatorio). Debería estudiarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en o por encima del intervalo deseado.

**Tabla 2: Posología para el manejo perioperatorio**

Tipo de Cirugía	Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal o UI/dL)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
<b>Menor</b> Incluida exodoncia	60-100	30-50	Dentro de la hora previa a la cirugía.  Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetir según necesidad hasta la resolución de la hemorragia.
<b>Mayor</b> Cirugía intracraneal, intraabdominal, o intratorácica, cirugía de reemplazo articular	80-120 (pre- y postoperatorio)	40-60	Dentro de la hora previa a la operación para alcanzar 100% de actividad.  Repetir cada 8 a 24 horas (de 6 a 24 horas en pacientes <12 años de edad) para mantener la actividad del FVIII dentro del intervalo deseado	Hasta la cicatrización adecuada de la herida

### Profilaxis habitual

Administrar 40-5 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños y adultos y adolescentes (mayores de 12 años). Administrar 55 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños (< 12 años) hasta máximo 70 UI/kg. Ajustar la dosis en función de la respuesta clínica del paciente.

### Preparación y reconstitución

#### Preparación

- No retire los viales de ADYNOVATE o diluyentes de la carcasa externa.
- Examine el embalaje que contiene ADYNOVATE para asegurarse de que no presente daños o alteraciones de la tapa. No lo use si la tapa no está completamente sellada en el blíster.
- Utilice una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) y una superficie de trabajo plana durante el procedimiento de reconstitución.

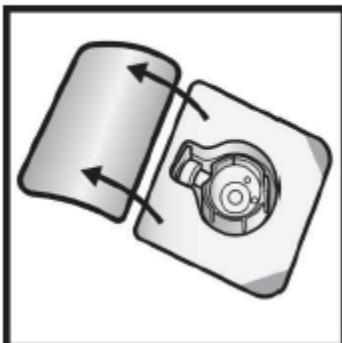
#### Reconstitución

1. Permita que los viales de ADYNOVATE y diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de usarlos.
17. Retire las tapas de plástico de los viales de ADYNOVATE y diluyente.
18. Limpie los tapones de caucho con una gasa alcoholada estéril y déjelos secar antes de usarlos.
19. Abra el empaque del dispositivo BAXJECT II Hi- Flow despegándole la tapa, sin tocar el interior (Figura A).

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

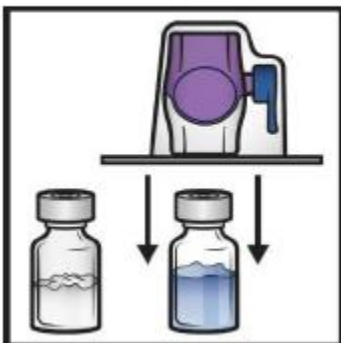
No saque el dispositivo del empaque.

Figura A



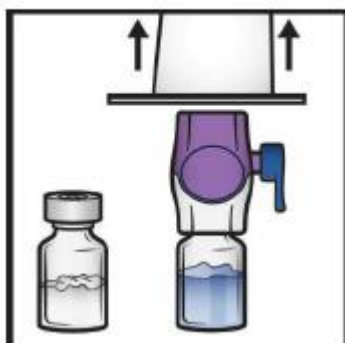
5. Dele vuelta el empaque: Presione recto hacia abajo para insertar completamente el pico de plástico transparente a través del tapón del vial del diluyente (Figura B).

Figura B



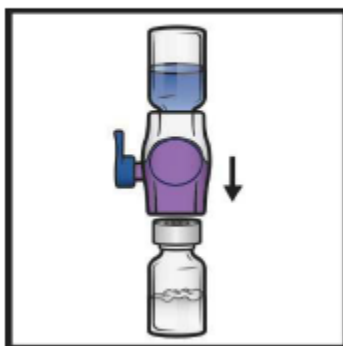
6. Tome el empaque BAXJECT II Hi-Flow por el borde y tire de él para desprenderlo del dispositivo (Figura C). No quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. No toque el pico de plástico morado expuesto.

Figura C



7. Dele vuelta al sistema de forma que el vial del diluyente quede arriba. Inserte rápido el pico de plástico morado por completo en el tapón del vial de ADYNOVATE empujando recto hacia abajo (Figura D). El vacío succionará el diluyente hacia el vial de ADYNOVATE.

Figura D



8. Agite con suavidad hasta cuando el ADYNOVATE esté completamente disuelto. No refrigere después de la reconstitución.

9. Si la dosis requiere más de un vial de ADYNOVATE, reconstituya cada vial siguiendo los pasos anteriores. Utilice otro dispositivo BAXJECT II Hi-Flow para reconstituir cada vial de ADYNOVATE y diluyente.

### Administración

Inspeccione visualmente la solución reconstituida de ADYNOVATE para detectar material en partículas y cambios de coloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución final de ADYNOVATE debe ser transparente e incolora. No utilizar si se observan material en partículas o cambios de coloración.

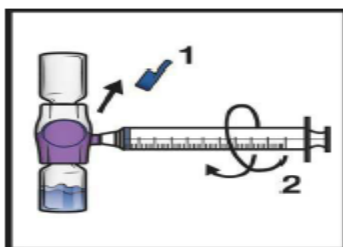
Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Administre el ADYNOVATE tan pronto como sea posible, pero a más tardar 3 horas después de su reconstitución.

**Pasos de la administración:**

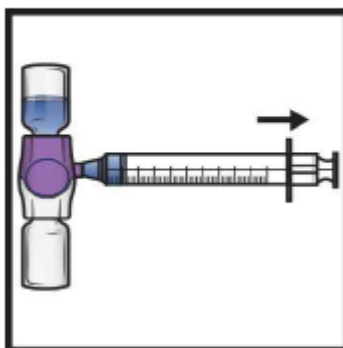
1. Quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Conecte la jeringa al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). Se recomienda usar una jeringa con conexión de tipo Luer-lock. No inyecte aire.

**Figura E**



2. Dele vuelta al sistema (ahora el vial de ADYNOVATE queda arriba). Extraiga el concentrado del factor en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura F).

**Figura F**



3. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVATE se puede extraer el contenido de varias ampollas en la misma jeringa.
4. Desconecte la jeringa; conéctele una aguja adecuada.
5. Inyecte ADYNOVATE por vía intravenosa durante un periodo menor o igual a 5 minutos (máxima velocidad de infusión 10 mL/min).

**Nuevas reacciones adversas**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$  de sujetos) i s clínicos fueron dolor de cabeza, erupción cutánea, náuseas, mareos y urticaria.

### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del ADYNOVATE fue evaluada en 365 pacientes tratados previamente (PTP) y pacientes no tratados previamente (PUPs, por sus siglas en inglés) con Hemofilia A severa (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE en 6 estudios terminados, multicéntricos, prospectivos de etiqueta abierta y en 1 estudio clínico en curso. El número total de se de datos de seguridad es de 74487. La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas para ADYNOVATE

Clase del sistema orgánico del MedDRA	Término preferido de MedDRA	Número de sujetos n (%) (N=365)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	25 (6.8%)
	Náuseas	8 (2.2%)
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	3 (0.8%)
Trastorno del sistema inmunitario	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	2 (0.5%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	41 (11.2%)
	Mareos	7 (1.9%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	10 (2.7%)
	Urticaria	7 (1.9%)
	Erupción por drogas	1 (0.3%)
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0.27%)
Investigaciones	Aumento del recuento de eosinófilos	2 (0.5%)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Reacción relacionada con la perfusión	2 (0.5%)

<sup>a</sup>El evento de hipersensibilidad fue una erupción transitoria leve no severa, que ocurrió en un paciente de 2 años de edad que había desarrollado una erupción previa mientras estaba en ADYNOVATE

Dos casos de pancreatitis aguda, sin causa desencadenante identificada en un caso, se notificaron en adultos durante un estudio de extensión del ensayo clínico que evaluó a 216 sujetos. La administración de ADYNOVATE continuó y ambos casos se resolvieron.

### Inmunogenicidad

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los sujetos de los ensayos clínicos fueron monitoreados para evaluar anticuerpos neutralizantes contra FVIII. De los 6 ensayos clínicos completados en pacientes tratados previamente (PTP), en el ensayo controlado aleatorio que comparó diferentes regímenes de dosificación de Adynovate, un paciente tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo a 0,6 BU mientras recibía una dosis más frecuente con Adynovate. En un estudio de continuación con Adynovate, un paciente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo (0,6 BU). La repetición de las pruebas no confirmó la presencia del inhibidor. Ambos sujetos continuaron el tratamiento sin cambios en la dosis de Adynovate.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. No se detectaron anticuerpos preexistentes de unión a sustancias emergentes de tratamiento contra FVIII, PEG-FVIII o PEG. De los 365 sujetos treinta y seis sujetos en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=5), el Factor VIII-PEG (n=31) y/o PEG (n=6) antes de la primera exposición a ADYNOVATE. Veinticuatro sujetos que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n=10), FVIII-PEG (n=16) y/o PEG (n=3) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Dos sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al ADYNOVATE, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento. A partir de un estudio en curso en pacientes no tratados previamente < 6 años con hemofilia A severa, se notificaron 9 casos de desarrollo de inhibidores de FVIII asociados con el tratamiento con Adynovate.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra a incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

Con respecto a la declaración sucinta, la sala no se pronuncia dado que no es un documento definido en el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de Insertos/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.**

**3.5.4 ADYNOVATE® 2000 IU**

Expediente : 20107757  
Radicado : 20221216957  
Fecha : 20/09/2022  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada Vial con polvo para reconstituir contiene 2000 UI de Factor Antihemofílico (recombinante) PEGilado

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Adynovate®, factor antihemofílico (recombinante) PEGilado, es un factor antihemofílico humano indicado en pacientes niños o adultos con hemofilia a (deficiencia congénita de factor VIII) para:

Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado.

Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado.

Manejo perioperatorio.

Adynovate® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones: (Del Registro)

El ADYNOVATE está contraindicado en los pacientes que previamente hayan tenido reacciones anafilácticas al ADYNOVATE, a la molécula de origen (ADVATE), a las proteínas de ratón o hámster o a los excipientes del ADYNOVATE (p.ej., Tris, manitol, trehalosa, glutatión, y/o polisorbato 80).

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP, declaración sucinta versión 02 de 2022 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación / grupo etario:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Posología y administración

Solamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

### Posología

- La etiqueta de cada vial de ADYNOVATE declara la potencia real del factor VIII en unidades internacionales. Esto puede ser más o menos que la potencia nominal / contenido del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad del factor VIII que contiene un mL de plasma humano normal.
- La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la localización y la magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. Se necesita un cuidadoso seguimiento de la terapia de reemplazo en los casos de episodios hemorrágicos severos o potencialmente mortales.
- La asignación de la potencia se determina mediante un ensayo de coagulación de un solo paso. Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden ser monitoreados clínicamente con un ensayo de coagulación de un solo paso.
- La dosis de ADYNOVATE se calcula con base en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de ADYNOVATE por kg de peso corporal aumenta el nivel plasmático del factor VIII en 2 UI/dL de plasma. Utilice la siguiente fórmula para calcular el aumento esperado del pico in vivo del nivel del factor VIII expresado en UI/dL (o % del valor normal) y la dosis para alcanzar un aumento deseado in vivo del pico del nivel del factor VIII:

Aumento estimado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] × 2 (UI/dL por UI/kg)

Dosis (UI) = Peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

- Los pacientes varían en su farmacocinética (p.ej., depuración, vida media, recuperación in vivo) y su respuesta clínica. La dosis y la frecuencia de ADYNOVATE deben basarse en la respuesta clínica individual.

### Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos

En la Tabla 1 se da una guía posológica del ADYNOVATE para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos. Mantener el nivel plasmático de actividad del factor VIII igual o superior a los niveles plasmáticos arriba descritos (en UI/dL o % del valor normal).

Tabla 1: Posología para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos

Tipo de sangrado	Nivel deseado de factor VIII (UI/dL o % del valor normal)	Dosis (UI/kg) <sup>a</sup>	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Hemartrosis precoz, sangrado muscular leve o episodio hemorrágico oral leve.	20-40	10-20	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Moderado Sangrado muscular, sangrado moderado dentro de la cavidad oral, hemartrosis definidas y traumatismo conocido.	30-60	15-30	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Mayor Sangrado significativo gastrointestinal, intracraneal, intraabdominal o intratorácico, sangrado del sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas iliaco, fracturas, traumatismo craneoencefálico.	60-100	30-50	8-24	Hasta la resolución de la hemorragia.

<sup>a</sup> Dosis (UI/kg) = Aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

### Manejo perioperatorio

En la Tabla 2 se da una guía posológica para ADYNOVATE en cirugía (manejo perioperatorio). Debería estudiarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en o por encima del intervalo deseado.

Tabla 2: Posología para el manejo perioperatorio

Tipo de Cirugía	Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal o UI/dL)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
<b>Menor</b> Incluida exodoncia	60-100	30-50	Dentro de la hora previa a la cirugía.  Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetir según necesidad hasta la resolución de la hemorragia.
<b>Mayor</b> Cirugía intracraneal, intraabdominal, o intratorácica, cirugía de reemplazo articular	80-120 (pre- y postoperatorio)	40-60	Dentro de la hora previa a la operación para alcanzar 100% de actividad.  Repetir cada 8 a 24 horas (de 6 a 24 horas en pacientes <12 años de edad) para mantener la actividad del FVIII dentro del intervalo deseado	Hasta la cicatrización adecuada de la herida

#### Profilaxis habitual

Administrar 40-5 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños y adultos y adolescentes (mayores de 12 años). Administrar 55 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños (< 12 años) hasta máximo 70 UI/kg. Ajustar la dosis en función de la respuesta clínica del paciente.

#### Preparación y reconstitución

##### Preparación

- No retire los viales de ADYNOVATE o diluyentes de la carcasa externa.
- Examine el embalaje que contiene ADYNOVATE para asegurarse de que no presente daños o alteraciones de la tapa. No lo use si la tapa no está completamente sellada en el blíster.
- Utilice una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) y una superficie de trabajo plana durante el procedimiento de reconstitución.

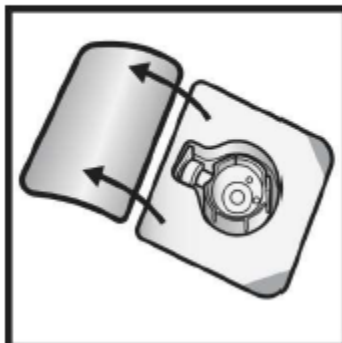
##### Reconstitución

1. Permita que los viales de ADYNOVATE y diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de usarlos.
20. Retire las tapas de plástico de los viales de ADYNOVATE y diluyente.
21. Limpie los tapones de caucho con una gasa alcoholada estéril y déjelos secar antes de usarlos.
22. Abra el empaque del dispositivo BAXJECT II Hi- Flow despegándole la tapa, sin tocar el interior (Figura A).

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

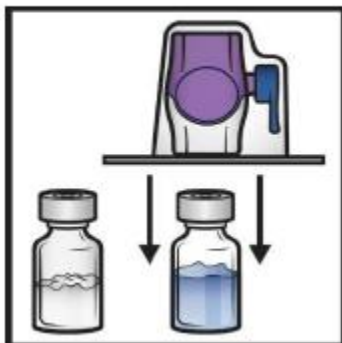
No saque el dispositivo del empaque.

**Figura A**



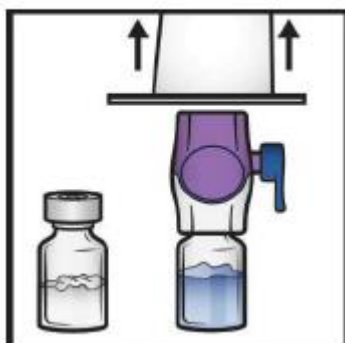
5. Dele vuelta el empaque: Presione recto hacia abajo para insertar completamente el pico de plástico transparente a través del tapón del vial del diluyente (Figura B).

**Figura B**



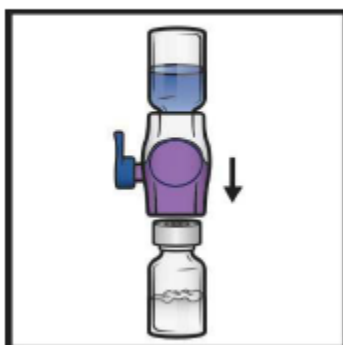
6. Tome el empaque BAXJECT II Hi-Flow por el borde y tire de él para desprenderlo del dispositivo (Figura C). No quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. No toque el pico de plástico morado expuesto.

**Figura C**



7. Dele vuelta al sistema de forma que el vial del diluyente quede arriba. Inserte rápido el pico de plástico morado por completo en el tapón del vial de ADYNOVATE empujando recto hacia abajo (Figura D). El vacío succionará el diluyente hacia el vial de ADYNOVATE.

**Figura D**



8. Agite con suavidad hasta cuando el ADYNOVATE esté completamente disuelto. No refrigere después de la reconstitución.

9. Si la dosis requiere más de un vial de ADYNOVATE, reconstituya cada vial siguiendo los pasos anteriores. Utilice otro dispositivo BAXJECT II Hi-Flow para reconstituir cada vial de ADYNOVATE y diluyente.

#### Administración

Inspeccione visualmente la solución reconstituida de ADYNOVATE para detectar material en partículas y cambios de coloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución final de ADYNOVATE debe ser transparente e incolora. No utilizar si se observan material en partículas o cambios de coloración.

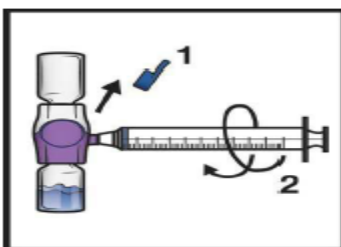
Administre el ADYNOVATE tan pronto como sea posible, pero a más tardar 3 horas después de su reconstitución.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Pasos de la administración:

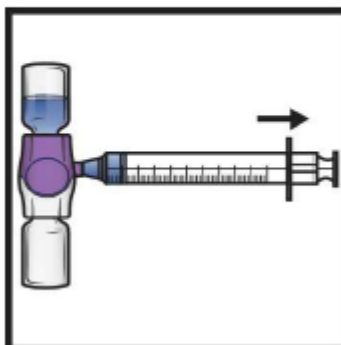
1. Quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Conecte la jeringa al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). Se recomienda usar una jeringa con conexión de tipo Luer-lock. No inyecte aire.

**Figura E**



2. Dele vuelta al sistema (ahora el vial de ADYNOVATE queda arriba). Extraiga el concentrado del factor en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura F).

**Figura F**



3. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVATE se puede extraer el contenido de varias ampollas en la misma jeringa.
4. Desconecte la jeringa; conéctele una aguja adecuada.
5. Inyecte ADYNOVATE por vía intravenosa durante un periodo menor o igual a 5 minutos (máxima velocidad de infusión 10 mL/min).

#### Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$  de sujetos) i s clínicos fueron dolor de cabeza, erupción cutánea, náuseas, mareos y urticaria.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del ADYNOVATE fue evaluada en 365 pacientes tratados previamente (PTP) y pacientes no tratados previamente (PUPs, por sus siglas en inglés) con Hemofilia A severa (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE en 6 estudios terminados, multicéntricos, prospectivos de etiqueta abierta y en 1 estudio clínico en curso. El número total de se de datos de seguridad es de 74487. La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas para ADYNOVATE

Clase del sistema orgánico del MedDRA	Término preferido de MedDRA	Número de sujetos n (%) (N=365)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	25 (6.8%)
	Náuseas	8 (2.2%)
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	3 (0.8%)
Trastorno del sistema inmunitario	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	2 (0.5%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	41 (11.2%)
	Mareos	7 (1.9%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	10 (2.7%)
	Urticaria	7 (1.9%)
	Erupción por drogas	1 (0.3%)
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0.27%)
Investigaciones	Aumento del recuento de eosinófilos	2 (0.5%)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Reacción relacionada con la perfusión	2 (0.5%)

<sup>a</sup>El evento de hipersensibilidad fue una erupción transitoria leve no severa, que ocurrió en un paciente de 2 años de edad que había desarrollado una erupción previa mientras estaba en ADYNOVATE

Dos casos de pancreatitis aguda, sin causa desencadenante identificada en un caso, se notificaron en adultos durante un estudio de extensión del ensayo clínico que evaluó a 216 sujetos. La administración de ADYNOVATE continuó y ambos casos se resolvieron.

## Inmunogenicidad

Los sujetos de los ensayos clínicos fueron monitoreados para evaluar anticuerpos neutralizantes contra FVIII. De los 6 ensayos clínicos completados en pacientes tratados previamente (PTP), en el ensayo controlado aleatorio que comparó diferentes regímenes de dosificación de Adynovate, un paciente tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo a 0,6 BU mientras recibía una dosis más frecuente con

Adynovate. En un estudio de continuación con Adynovate, un paciente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo (0,6 BU). La repetición de las pruebas no confirmó la presencia del inhibidor. Ambos sujetos continuaron el tratamiento sin cambios en la dosis de Adynovate.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. No se detectaron anticuerpos preexistentes de unión a sustancias emergentes de tratamiento contra FVIII, PEG-FVIII o PEG. De los 365 sujetos treinta y seis sujetos en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=5), el Factor VIII-PEG (n=31) y/o PEG (n=6) antes de la primera exposición a ADYNOVATE. Veinticuatro sujetos que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n=10), FVIII-PEG (n=16) y/o PEG (n=3) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Dos sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al ADYNOVATE, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento.

A partir de un estudio en curso en pacientes no tratados previamente < 6 años con hemofilia A severa, se notificaron 9 casos de desarrollo de inhibidores de FVIII asociados con el tratamiento con Adynovate.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra a incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221216957 se solicita modificación de dosificación / grupo etario, reacciones adversas y aprobación de inserto, información para prescribir y declaración sucinta versión 02 de Septiembre de 2022 para Factor Antihemofílico (recombinante) PEGilado Vial con polvo para reconstituir contiene 2000 IU (Adynovate®).**

**Las modificaciones en posología consisten en la adición de información sobre advertencias en la preparación y la actualización de reacciones adversas con información derivada de nuevos estudios.**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar la solicitud de modificaciones propuestas por el interesado:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión 02 de Septiembre de 2022

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Posología y administración**

**Solamente para uso intravenoso después de la reconstitución.**

**Posología**

•La etiqueta de cada vial de ADYNOVATE declara la potencia real del factor VIII en unidades internacionales. Esto puede ser más o menos que la potencia nominal / contenido del vial. Una unidad internacional corresponde a la actividad del factor VIII que contiene un mL de plasma humano normal.

•La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la localización y la magnitud del sangrado, y el estado clínico del paciente. Se necesita un cuidadoso seguimiento de la terapia de reemplazo en los casos de episodios hemorrágicos severos o potencialmente mortales.

•La asignación de la potencia se determina mediante un ensayo de coagulación de un solo paso. Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden ser monitoreados clínicamente con un ensayo de coagulación de un solo paso.

•La dosis de ADYNOVATE se calcula con base en el hallazgo empírico de que una unidad internacional de ADYNOVATE por kg de peso corporal aumenta el nivel plasmático del factor VIII en 2 UI/dL de plasma. Utilice la siguiente fórmula para calcular el aumento esperado del pico in vivo del nivel del factor VIII expresado en UI/dL (o % del valor normal) y la dosis para alcanzar un aumento deseado in vivo del pico del nivel del factor VIII:

**Aumento estimado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] × 2 (UI/dL por UI/kg)**

**Dosis (UI) = Peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)**

•Los pacientes varían en su farmacocinética (p.ej., depuración, vida media, recuperación in vivo) y su respuesta clínica. La dosis y la frecuencia de ADYNOVATE deben basarse en la respuesta clínica individual.

**Tratamiento según necesidad y control de los episodios hemorrágicos**

En la Tabla 1 se da una guía posológica del ADYNOVATE para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos. Mantener el nivel plasmático de actividad del factor VIII igual o superior a los niveles plasmáticos arriba descritos (en UI/dL o % del valor normal).

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 1: Posología para el tratamiento según necesidad y el control de los episodios hemorrágicos**

Tipo de sangrado	Nivel deseado de factor VIII (UI/dL o % del valor normal)	Dosis (UI/kg) <sup>a</sup>	Frecuencia de dosificación (horas)	Duración de la terapia
Menor Hemartrosis precoz, sangrado muscular leve o episodio hemorrágico oral leve.	20-40	10-20	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Moderado Sangrado muscular, sangrado moderado dentro de la cavidad oral, hemartrosis definidas y traumatismo conocido.	30-60	15-30	12-24	Hasta la resolución de la hemorragia
Mayor Sangrado significativo gastrointestinal, intracraneal, intraabdominal o intratorácico, sangrado del sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retroperitoneal o retrofaríngeo o en la vaina del psoas iliaco, fracturas, traumatismo craneoencefálico.	60-100	30-50	8-24	Hasta la resolución de la hemorragia.

<sup>a</sup> Dosis (UI/kg) = Aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % del valor normal) × 0,5 (UI/kg por UI/dL)

### Manejo perioperatorio

En la Tabla 2 se da una guía posológica para ADYNOVATE en cirugía (manejo perioperatorio). Debería estudiarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en o por encima del intervalo deseado.

**Tabla 2: Posología para el manejo perioperatorio**

Tipo de Cirugía	Nivel requerido de Factor VIII (% del valor normal o UI/dL)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
<b>Menor</b> Incluida exodoncia	60-100	30-50	Dentro de la hora previa a la cirugía.  Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetir según necesidad hasta la resolución de la hemorragia.
<b>Mayor</b> Cirugía intracraneal, intraabdominal, o intratorácica, cirugía de reemplazo articular	80-120 (pre- y postoperatorio)	40-60	Dentro de la hora previa a la operación para alcanzar 100% de actividad.  Repetir cada 8 a 24 horas (de 6 a 24 horas en pacientes <12 años de edad) para mantener la actividad del FVIII dentro del intervalo deseado	Hasta la cicatrización adecuada de la herida

### Profilaxis habitual

Administrar 40-5 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños y adultos y adolescentes (mayores de 12 años). Administrar 55 UI/kg de peso corporal dos veces a la semana en niños (< 12 años) hasta máximo 70 UI/kg. Ajustar la dosis en función de la respuesta clínica del paciente.

### Preparación y reconstitución

#### Preparación

- No retire los viales de ADYNOVATE o diluyentes de la carcasa externa.
- Examine el embalaje que contiene ADYNOVATE para asegurarse de que no presente daños o alteraciones de la tapa. No lo use si la tapa no está completamente sellada en el blíster.
- Utilice una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) y una superficie de trabajo plana durante el procedimiento de reconstitución.

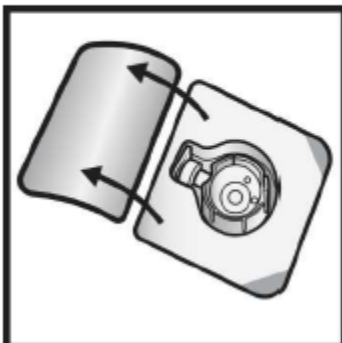
#### Reconstitución

1. Permita que los viales de ADYNOVATE y diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de usarlos.
23. Retire las tapas de plástico de los viales de ADYNOVATE y diluyente.
24. Limpie los tapones de caucho con una gasa alcoholada estéril y déjelos secar antes de usarlos.
25. Abra el empaque del dispositivo BAXJECT II Hi- Flow despegándole la tapa, sin tocar el interior (Figura A).

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

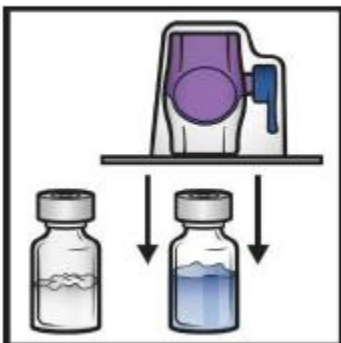
No saque el dispositivo del empaque.

Figura A



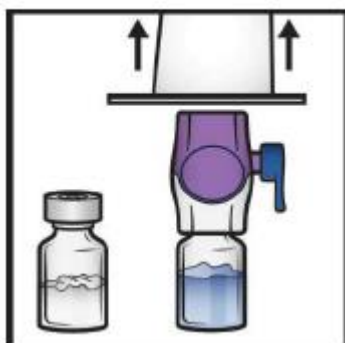
5. Dele vuelta el empaque: Presione recto hacia abajo para insertar completamente el pico de plástico transparente a través del tapón del vial del diluyente (Figura B).

Figura B



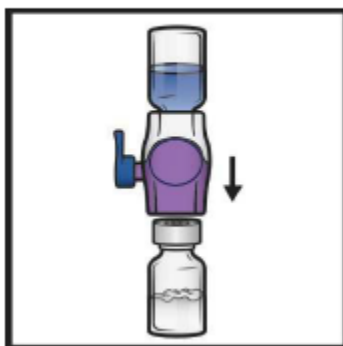
6. Tome el empaque BAXJECT II Hi-Flow por el borde y tire de él para desprenderlo del dispositivo (Figura C). No quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. No toque el pico de plástico morado expuesto.

Figura C



7. Dele vuelta al sistema de forma que el vial del diluyente quede arriba. Inserte rápido el pico de plástico morado por completo en el tapón del vial de ADYNOVATE empujando recto hacia abajo (Figura D). El vacío succionará el diluyente hacia el vial de ADYNOVATE.

Figura D



8. Agite con suavidad hasta cuando el ADYNOVATE esté completamente disuelto. No refrigere después de la reconstitución.

9. Si la dosis requiere más de un vial de ADYNOVATE, reconstituya cada vial siguiendo los pasos anteriores. Utilice otro dispositivo BAXJECT II Hi-Flow para reconstituir cada vial de ADYNOVATE y diluyente.

### Administración

Inspeccione visualmente la solución reconstituida de ADYNOVATE para detectar material en partículas y cambios de coloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución final de ADYNOVATE debe ser transparente e incolora. No utilizar si se observan material en partículas o cambios de coloración.

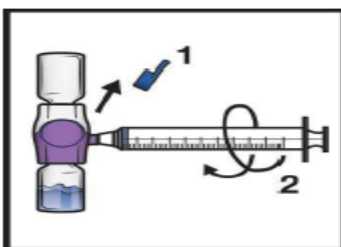
Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Administre el ADYNOVATE tan pronto como sea posible, pero a más tardar 3 horas después de su reconstitución.

**Pasos de la administración:**

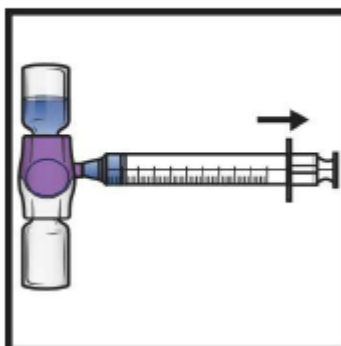
1. Quite la tapa azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Conecte la jeringa al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). Se recomienda usar una jeringa con conexión de tipo Luer-lock. No inyecte aire.

**Figura E**



2. Dele vuelta al sistema (ahora el vial de ADYNOVATE queda arriba). Extraiga el concentrado del factor en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura F).

**Figura F**



3. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVATE se puede extraer el contenido de varias ampollas en la misma jeringa.
4. Desconecte la jeringa; conéctele una aguja adecuada.
5. Inyecte ADYNOVATE por vía intravenosa durante un periodo menor o igual a 5 minutos (máxima velocidad de infusión 10 mL/min).

**Nuevas reacciones adversas**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1\%$  de sujetos) i s clínicos fueron dolor de cabeza, erupción cutánea, náuseas, mareos y urticaria.

### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad del ADYNOVATE fue evaluada en 365 pacientes tratados previamente (PTP) y pacientes no tratados previamente (PUPs, por sus siglas en inglés) con Hemofilia A severa (factor VIII menos del 1% del valor normal), que recibieron por lo menos una dosis de ADYNOVATE en 6 estudios terminados, multicéntricos, prospectivos de etiqueta abierta y en 1 estudio clínico en curso. El número total de se de datos de seguridad es de 74487. La Tabla 3 enumera las reacciones adversas informadas durante los estudios clínicos.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas para ADYNOVATE

Clase del sistema orgánico del MedDRA	Término preferido de MedDRA	Número de sujetos n (%) (N=365)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	25 (6.8%)
	Náuseas	8 (2.2%)
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	3 (0.8%)
Trastorno del sistema inmunitario	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	2 (0.5%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	41 (11.2%)
	Mareos	7 (1.9%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	10 (2.7%)
	Urticaria	7 (1.9%)
	Erupción por drogas	1 (0.3%)
Trastornos vasculares	Ruborización	1 (0.27%)
Investigaciones	Aumento del recuento de eosinófilos	2 (0.5%)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Reacción relacionada con la perfusión	2 (0.5%)

<sup>a</sup>El evento de hipersensibilidad fue una erupción transitoria leve no severa, que ocurrió en un paciente de 2 años de edad que había desarrollado una erupción previa mientras estaba en ADYNOVATE

Dos casos de pancreatitis aguda, sin causa desencadenante identificada en un caso, se notificaron en adultos durante un estudio de extensión del ensayo clínico que evaluó a 216 sujetos. La administración de ADYNOVATE continuó y ambos casos se resolvieron.

### Inmunogenicidad

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los sujetos de los ensayos clínicos fueron monitoreados para evaluar anticuerpos neutralizantes contra FVIII. De los 6 ensayos clínicos completados en pacientes tratados previamente (PTP), en el ensayo controlado aleatorio que comparó diferentes regímenes de dosificación de Adynovate, un paciente tratado previamente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo a 0,6 BU mientras recibía una dosis más frecuente con Adynovate. En un estudio de continuación con Adynovate, un paciente desarrolló un inhibidor transitorio de FVIII de título bajo (0,6 BU). La repetición de las pruebas no confirmó la presencia del inhibidor. Ambos sujetos continuaron el tratamiento sin cambios en la dosis de Adynovate.

La inmunogenicidad también se evaluó midiendo el desarrollo de anticuerpos de unión de tipos IgG e IgM contra el factor VIII, Factor VIII PEGilado (PEG), PEG y proteínas del ovario de hámster chino (CHO) usando ensayos validados de tipo ELISA. No se detectaron anticuerpos preexistentes de unión a sustancias emergentes de tratamiento contra FVIII, PEG-FVIII o PEG. De los 365 sujetos treinta y seis sujetos en total tenían anticuerpos preexistentes contra el factor VIII (n=5), el Factor VIII-PEG (n=31) y/o PEG (n=6) antes de la primera exposición a ADYNOVATE. Veinticuatro sujetos que arrojaron resultados negativos en el tamizaje desarrollaron anticuerpos transitorios contra el factor VIII (n=10), FVIII-PEG (n=16) y/o PEG (n=3) en una o dos visitas consecutivas del estudio. Los anticuerpos fueron transitorios y no se detectaron en las visitas subsiguientes. Dos sujetos mostraron resultados positivos para anticuerpos de unión al final del estudio, o en el momento del corte de los datos. Los anticuerpos de unión que se detectaron antes de la exposición al ADYNOVATE, que se desarrollaron transitoriamente durante el ensayo o que seguían siendo detectables al final del estudio o en el corte de los datos, no se pudieron correlacionar con deterioro de la eficacia del tratamiento o alteración de los parámetros FC. No hubo una relación de causalidad entre los eventos adversos observados y los anticuerpos de unión salvo en un sujeto en el cual no se pudo descartar la relación de causalidad con base en los datos disponibles. Ningún sujeto tuvo anticuerpos contra la proteína CHO preexistentes o surgidos del tratamiento. A partir de un estudio en curso en pacientes no tratados previamente < 6 años con hemofilia A severa, se notificaron 9 casos de desarrollo de inhibidores de FVIII asociados con el tratamiento con Adynovate.

La detección de anticuerpos que reaccionan contra el factor VIII depende en alto grado de muchos factores, que incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento en que se recoge la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra a incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa

Con respecto a la declaración sucinta, la sala no se pronuncia dado que no es un documento definido en el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de Insertos/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE

**MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044.**

### 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.6.1 TRULICITY® 1.5 mg/0,5 mL

Expediente : 20079057  
Radicado : 20201184057 / 20211194006  
Fecha : 23/09/2021  
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC.

Composición:

Cada 0.5 mL contiene 1.5 mg de Dulaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

TRULICITY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Quali- Cuantitativa.

Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

#### Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

#### Deshidratación

En pacientes tratado con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

#### Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

#### Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

#### Poblaciones no estudiadas

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es limitada.

#### Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dulaglutida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dulaglutida durante el embarazo.

##### Lactancia

Se desconoce si dulaglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en los lactantes. No se debe emplear dulaglutida durante el periodo de lactancia.

##### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de dulaglutida sobre la fertilidad en humanos. En ratas no se produjeron efectos directos en el apareamiento o la fertilidad tras el tratamiento con dulaglutida.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TRULICITY® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa TRULICITY® en combinación con sulfonilurea o insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquina.

Reacciones adversas:

## Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos de registro inicial de fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y seguidos durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

## Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$  y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase II y fase III.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

#### Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

#### Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

#### Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

#### Aumento de la frecuencia cardiaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de  $\geq 15$  lpm desde valores basales.

## Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

## Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

## Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso pos comercialización de dulaglutida.

## Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

## Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4- 6 semanas.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Interacciones:

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dulaglutida se debe utilizar con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos orales que requieran una absorción gastrointestinal rápida. Para algunas formulaciones de liberación prolongada, la exposición a este tipo de fármacos puede verse ligeramente aumentada debido a una mayor liberación como consecuencia de un periodo de tiempo prolongado en el estómago.

#### Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la C<sub>max</sub> de paracetamol del 36% y del 50% respectivamente y la mediana del t<sub>max</sub> se produjo más tarde (3 y 4 horas respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC (0-12), C<sub>max</sub> ni t<sub>max</sub> de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

#### Atorvastatina

La C<sub>max</sub> y AUC (0-∞) de atorvastatina y su metabolito mayor o-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administró dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de t<sub>1/2</sub> de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17% y un 41% respectivamente tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

#### Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global (AUC<sub>T</sub>) y t<sub>max</sub> de digoxina. C<sub>max</sub> disminuyó hasta un 22%. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

#### Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o C<sub>max</sub> de lisinopril. Los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el t<sub>max</sub> de lisinopril. Cuando una dosis única de dulaglutida se administró con metoprolol, el AUC y C<sub>max</sub> de metoprolol aumentaron un 19% y 32% respectivamente. Aunque el t<sub>max</sub> de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo.

Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

#### Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la C<sub>max</sub> del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras una administración con dulaglutida; C<sub>max</sub> del enantiómero S de warfarina disminuyó un 22%. AUC<sub>INR</sub> aumentó un 2% lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR<sub>max</sub> por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional (tINR<sub>max</sub>) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t<sub>max</sub> de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

#### Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestimato 0,18 mg / etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en C<sub>max</sub> del 26% y 13% y retrasos en el t<sub>max</sub> de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

#### Metformina

Tras la administración de múltiples dosis de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del AUC<sub>T</sub> de metformina de hasta un 15% y un descenso de C<sub>max</sub> de hasta un 12% respectivamente, sin cambios en t<sub>max</sub>. Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de metformina y por lo tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

#### Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de dulaglutida, el AUC (0-τ) y C<sub>max</sub> de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El t<sub>max</sub> de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80% de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y C<sub>max</sub> en aproximadamente un 38% y un 27% respectivamente, y la mediana de t<sub>max</sub> aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4 (ver sección Propiedades

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Farmacodinámicas). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana. Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial.

Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de TRULICITY® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con TRULICITY® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) es muy limitada, por ello TRULICITY® no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

#### Forma de administración

TRULICITY® está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible si faltan 3 días (72 horas) o más para la siguiente dosis programada. Si faltan menos de 3 días (72 horas) para la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis de forma habitual el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 días (72 horas) antes o más.

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. 2021009346 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.8, 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. 20201184057
- Información para prescribir) allegado mediante radicado No. 20201184057
- Instructivo de uso allegado mediante radicado No. 20201184057

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20201184057 / 20211194006 el interesado presenta respuesta al Auto No. 2021009346 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.8, en relación con la solicitud de evaluación farmacológica, inserto, información para prescribir e instructivo de uso allegados mediante radicado No. 20201184057 y dado que presenta respuesta satisfactoria la Sala recomienda continuar con el proceso de renovación 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, y recomienda aprobar la información farmacológica así:

#### Composición:

**Cada 0.5 mL contiene 1.5 mg de Dulaglutida**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Forma farmacéutica: Solución inyectable**

**Indicaciones:**

**Diabetes Mellitus Tipo 2**

**TRULICITY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:**

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones**
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Quali- Cuantitativa.**

**Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.**

**Precauciones y advertencias:**

### **Retinopatía diabética**

**En el estudio clínico REWIND CV (n = 9901; mediana de seguimiento de 5,4 años) se llevó a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular. Los criterios de valoración secundarios compuestos mostraron que ocurrieron complicaciones de la retinopatía diabética en el 1,9% de los pacientes tratados con dulaglutida en comparación con el 1,5% tratados con placebo. Las complicaciones de la retinopatía diabética fueron mayores entre los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética al inicio del estudio (dulaglutida 8,5%, placebo 6,2%) en comparación con aquellos sin antecedentes iniciales (dulaglutida 1%, placebo 1%). La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. Se recomienda monitorizar la progresión de la retinopatía diabética en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética.**

**No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulín dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.**

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

## Deshidratación

En pacientes tratado con dulaglutida se han dado casos de deshidratación, especialmente al inicio del tratamiento, desencadenando a veces en insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.**

### **Pancreatitis aguda**

**El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.**

**Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.**

### **Hipoglucemia**

**Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.**

### **Poblaciones no estudiadas**

**La experiencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es limitada.**

### **Contenido en sodio**

**Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 1,5 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.**

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

**No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de dulaglutida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dulaglutida durante el embarazo.**

#### **Lactancia**

**Se desconoce si dulaglutida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo en los lactantes. No se debe emplear dulaglutida durante el periodo de lactancia.**

#### **Fertilidad**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No hay datos sobre los efectos de dulaglutida sobre la fertilidad en humanos. En ratas no se produjeron efectos directos en el apareamiento o la fertilidad tras el tratamiento con dulaglutida.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TRULICITY® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se usa TRULICITY® en combinación con sulfonilurea o insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquina.

### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos de registro inicial de fase II y III completados, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y seguidos durante una media de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase II y fase III, del estudio de desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 10 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$  y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase II y fase III.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año.

La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

#### Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

#### Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos clínicos fase II y III fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido.

#### Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Aumento de la frecuencia cardiaca**

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de  $\geq 15$  lpm desde valores basales.

### **Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR**

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

### **Inmunogenicidad**

En ensayos clínicos, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales

en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase III no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

### **Hipersensibilidad**

En los ensayos clínicos fase II y III, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso pos comercialización de dulaglutida.

### **Reacciones en el lugar de la inyección**

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

### **Interrupción del tratamiento por reacciones adversas**

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4- 6 semanas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

#### Interacciones:

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dulaglutida se debe utilizar con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos orales que requieran una absorción gastrointestinal rápida. Para algunas formulaciones de liberación prolongada, la exposición a este tipo de fármacos puede verse ligeramente aumentada debido a una mayor liberación como consecuencia de un periodo de tiempo prolongado en el estómago.

#### Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la C<sub>max</sub> de paracetamol del 36% y del 50% respectivamente y la mediana del t<sub>max</sub> se produjo más tarde (3 y 4 horas respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC (0-12), C<sub>max</sub> ni t<sub>max</sub> de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

#### Atorvastatina

La C<sub>max</sub> y AUC (0-∞) de atorvastatina y su metabolito mayor o-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administró dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de t<sub>1/2</sub> de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17% y un 41% respectivamente tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

### Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global ( $AUC_{\tau}$ ) y  $t_{max}$  de digoxina.  $C_{max}$  disminuyó hasta un 22%. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

### Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o  $C_{max}$  de lisinopril. Los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el  $t_{max}$  de lisinopril. Cuando una dosis única de dulaglutida se administró con metoprolol, el AUC y  $C_{max}$  de metoprolol aumentaron un 19% y 32% respectivamente. Aunque el  $t_{max}$  de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo.

Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

### Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la  $C_{max}$  del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras una administración con dulaglutida;  $C_{max}$  del enantiómero S de warfarina disminuyó un 22%. AUCINR aumentó un 2% lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR $_{max}$  por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional ( $tINR_{max}$ ) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el  $t_{max}$  de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

### Anticonceptivos orales

Dulaglutida administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestimato 0,18 mg / etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en  $C_{max}$  del 26% y 13% y retrasos en el  $t_{max}$  de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

### Metformina

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tras la administración de múltiples dosis de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del AUC<sub>T</sub> de metformina de hasta un 15% y un descenso de C<sub>max</sub> de hasta un 12% respectivamente, sin cambios en t<sub>max</sub>. Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de metformina y por lo tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

### Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de dulaglutida, el AUC (0-τ) y C<sub>max</sub> de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El t<sub>max</sub> de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80% de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y C<sub>max</sub> en aproximadamente un 38% y un 27% respectivamente, y la mediana de t<sub>max</sub> aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4 (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana. Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial.

Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando TRULICITY® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con

sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de TRULICITY® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con TRULICITY® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

#### **Pacientes de edad avanzada**

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad.

#### **Insuficiencia renal**

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)  $< 90$  a  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>].

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal ( $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) es muy limitada, por ello TRULICITY® no puede ser recomendado en esta población.

#### **Insuficiencia hepática**

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

#### **Población pediátrica**

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

#### **Forma de administración**

TRULICITY® está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible si faltan 3 días (72 horas) o más para la siguiente dosis programada. Si faltan menos de 3 días (72 horas) para la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y administrar la siguiente dosis de forma habitual el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 días (72 horas) antes o más.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10**

**Adicionalmente, la Sala recomienda que el “instructivo de uso” debe estar integrado a IPP e inserto e incluir en precauciones y advertencias el texto conceptuado de Retinopatía diabética.**

**Aprobado PGR versión 6 del producto Trulicity . Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**Respecto a los aspectos de calidad se especificará en el acto administrativo.**

**Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

### **3.6.2. CUROSURF ® 3,0 ML**

Expediente : 19906076  
Radicado : 20201255065 / 20211290784 / 20221117540  
Fecha : 15/06/2022  
Interesado : Amarey Novamedical S.A.

Composición:

Cada vial de por 3 ml contiene 240 mg de fracción fosfolipídica de pulmón de porcino  
Cada vial de 1,5ml contiene fracción fosfolípida de pulmón porcino 120mg

Forma farmacéutica: Suspensión para instilación endotraqueopulmonar.

Indicaciones:

Tratamiento de niños recién nacidos con síndrome de distrés respiratorio (SDR).  
Uso profiláctico en niños prematuros con una edad gestacional menor de 30 semanas, con riesgo de SDR o con evidencia de déficit de surfactante.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Precauciones y advertencias:

Antes de iniciarse el tratamiento con CUROSURF, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido.

También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.

En el caso de reflujo, se debe discontinuar la administración de CUROSURF, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que aparezca claridad en el tubo endotraqueal.

Los niños cuya respiración se vuelve considerablemente insuficiente durante o inmediatamente después de la administración pueden tener moco obstruyendo el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco. La succión antes de la administración puede reducir la probabilidad de que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha obstrucción del tubo endotraqueal, y la succión es insuficiente para la limpieza de la obstrucción, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.

Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten riesgo vital.

En el caso de que ocurran episodios de bradicardia, hipotensión, y reducción de la saturación de oxígeno (ver sección 4.8) se paralizará la administración de CUROSURF y se considerarán y aplicarán medidas para normalizar el ritmo cardiaco. Tras la estabilización, el niño puede ser tratado con una monitorización adecuada de las constantes vitales.

Tras la administración de CUROSURF, la distensibilidad pulmonar (expansión de los pulmones) y la oxigenación pueden mejorar rápidamente, por lo tanto se requiere un rápido ajuste de las condiciones del respirador.

La mejora del intercambio del gas alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial: por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar hiperoxia. Con el objeto de mantener unos niveles adecuados de oxígeno en sangre, además de un análisis sangre-gas periódico, también se deberá tener en cuenta continua monitorización transcutánea de PaO<sub>2</sub> o saturación de oxígeno.

La presión positiva continua en la vía nasal (nCPAP) puede ser usada como continuación del tratamiento, pero solo en unidades equipadas para llevar a cabo esta técnica.

Los niños tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a signos de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe dar terapia antibiótica adecuada.

En casos de respuesta no-satisfactoria al tratamiento con CUROSURF o rápida recaída, es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como ductus arterioso permeable u otros problemas pulmonares como neumonía antes de la administración de la siguiente dosis.

Los niños nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de 3 semanas) pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Se espera que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los niños prematuros tienen otras complicaciones asociadas con su inmadurez.

Tras la administración de CUROSURF, se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral, de 2 a 10 minutos de duración.

Esto se ha observado en un único estudio por lo que su impacto no está claro. Cuando CUROSURF se administra a través de la técnica LISA, se ha notificado un incremento en la frecuencia de bradicardia, apnea y saturación de oxígeno reducida.

Estos eventos son generalmente de duración corta, sin consecuencias durante la administración y fácilmente tratables. Si estos eventos se consideraran graves, pare el tratamiento con el surfactante y trate las complicaciones.

No hay información disponible de los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, dosificadas más frecuentemente cada 12 horas, o administración de CUROSURF iniciada más tarde de 15 horas tras el diagnóstico de SDR.

La administración de CUROSURF en recién nacidos pretérmino con hipotensión grave no ha sido estudiada.

Advertencias sobre excipientes:

Ambos medicamentos contienen menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla inferior según la Clasificación por Órganos y Sistemas (mostradas con los términos preferidos por MedDRA) y por intervalos de frecuencias según las siguientes categorías: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sepsis	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Displasia broncopulmonar	Rara
	Pneumotórax	Poco frecuente
	Hemorragia pulmonar	Rara
	Hiperoxia	No conocida
	Cianosis neonatal	No conocida
Exploraciones complementarias	Apnea	No conocida
	Reducción de la saturación de oxígeno	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Electroencefalograma anormal	No conocida
	Complicación de intubación endotraqueal	No conocida

La apnea, la sepsis y la bradicardia pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los neonatos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de CUROSURF se ha relacionado con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO<sub>2</sub>).

Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO<sub>2</sub>.

En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en niños tratados con CUROSURF se ha demostrado una ligera tendencia hacia un aumento en la incidencia de ductus arterioso permeable. Este fenómeno es atribuido a cambios hemodinámicos inducidos por la rápida expansión de los pulmones con la administración de surfactante.

Se ha observado la formación de anticuerpos contra las proteínas que componen CUROSURF, pero sin evidencia de relevancia clínica.

Los recién nacidos pretérmino tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas como ductus arterioso permeable y persistente de circulación fetal a pesar de los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar

infecciones como neumonía y bacteremia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden ocurrir convulsiones.

Los niños pretérmino comúnmente desarrollan trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedad grave y la ventilación mecánica. Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con enfermedad grave y el uso de ventilación mecánica, necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en prematuros son: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar. Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.

#### Técnica LISA

En ensayos clínicos, algunos efectos adversos transitorios y leves, sin consecuencias durante la administración, fueron más frecuentes en los grupos con técnica LISA que en los grupos control con tratamiento estándar; en particular: desaturación de oxígeno (57,4% grupo LISA vs 26,6% grupo estándar), apnea (21,8% vs 12,8%), bradicardia (11,9% vs 2,8%), espuma por la boca (21,8% vs 2,8%), tos (7,9% vs 0,9%), asfixia (6,9% vs 1,8%) y estornudos (5% vs 0). Estas diferencias entre los dos grupos pueden ser justificadas por una frecuencia menor en el uso de sedación en los pacientes del grupo LISA vs. El tratamiento estándar. La mayoría de estos eventos fueron fácilmente manejables.

Durante un ensayo clínico comparativo espontáneo (NINSAPP) se notificaron algunos casos de enterocolitis necrotizante que requirieron cirugía (8,4% en el grupo del método LISA y 3,8% en el grupo de administración estándar-intubación/MV) y perforación intestinal focal que requirió cirugía (11,2% en el grupo LISA y 10,6% en el grupo estándar), sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Estos eventos pudieron ser complicaciones de la prematuridad o consecuencia de otros tratamientos usados en estos niños prematuros

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### Interacciones:

No se han realizado estudios e interacciones

Vía de administración: Intratraqueal

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Tratamiento

Curosurf debe instilarse por vía intratraqueal, a dosis de 200 mg/kg, que puede administrarse en forma de dosis única, o bien repartida en 2 dosis de 100 mg/kg, la primera de las cuales debe administrarse inmediatamente y la segunda, al cabo de unas 12 horas. En caso de que las condiciones clínicas continuasen siendo críticas (cociente a/A PO<sub>2</sub> < 0,22), podría administrarse una dosis adicional de 100 mg/kg, tras un intervalo de aproximadamente 12 horas.

Es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible, una vez realizado el diagnóstico de SDR.

## Profilaxis

Debe administrarse una dosis única de 100-200 mg/kg lo antes posible después del nacimiento (preferentemente dentro de los primeros 15 minutos). Puede darse una dosis adicional de 100 mg/kg a las 6-12 horas después de la primera dosis y luego 12 horas más tarde, en los neonatos que tengan signos persistentes de SDR y sigan requiriendo ventilación asistida (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Los niños no deben ser intubados únicamente para la administración profiláctica de surfactante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014769 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.6.2, para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221117540
- IPP allegado mediante radicado No. 20221117540

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2021014769 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.6.2., para CUROSURF® 3,0 ML y dado que presentó respuesta satisfactoria al auto, la Sala 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:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Composición:**

**Cada vial de por 3 ml contiene 240 mg de fracción fosfolipídica de pulmón de porcino**  
**Cada vial de 1,5ml contiene fracción fosfolipídica de pulmón porcino 120mg**

**Forma farmacéutica: Suspensión para instilación endotraqueopulmonar.**

**Indicaciones:**

**Tratamiento de niños recién nacidos con síndrome de distrés respiratorio (SDR).**  
**Uso profiláctico en niños prematuros con una edad gestacional menor de 30 semanas, con riesgo de SDR o con evidencia de déficit de surfactante.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

**Precauciones y advertencias:**

**Antes de iniciarse el tratamiento con CUROSURF, deben estabilizarse las condiciones generales del recién nacido.**

**También se recomienda corregir la acidosis, hipotensión, anemia, hipoglicemia e hipotermia.**

**En el caso de reflujo, se debe discontinuar la administración de CUROSURF, y si es necesario, la presión del pico inspiratorio en el ventilador debe incrementarse hasta que aparezca claridad en el tubo endotraqueal.**

**Los niños cuya respiración se vuelve considerablemente insuficiente durante o inmediatamente después de la administración pueden tener moco obstruyendo el tubo endotraqueal, particularmente si las secreciones pulmonares eran abundantes antes de la administración del fármaco. La succión antes de la administración puede reducir la probabilidad de que el moco obstruya el tubo endotraqueal. Si se sospecha obstrucción del tubo endotraqueal, y la succión es insuficiente para la limpieza de la obstrucción, el tubo endotraqueal debe ser sustituido inmediatamente.**

**Sin embargo, la aspiración de las secreciones traqueales no se recomienda hasta pasadas 6 horas tras la administración, a excepción de circunstancias que comporten riesgo vital.**

**En el caso de que ocurran episodios de bradicardia, hipotensión, y reducción de la saturación de oxígeno (ver sección 4.8) se paralizará la administración de CUROSURF y se considerarán y aplicarán medidas para normalizar el ritmo cardiaco. Tras la estabilización, el niño puede ser tratado con una monitorización adecuada de las constantes vitales.**

Tras la administración de CUROSURF, la distensibilidad pulmonar (expansión de los pulmones) y la oxigenación pueden mejorar rápidamente, por lo tanto se requiere un rápido ajuste de las condiciones del respirador.

La mejora del intercambio del gas alveolar puede provocar un rápido incremento de la concentración de oxígeno arterial: por lo que se deberá ajustar rápidamente la concentración de oxígeno inspirado para evitar hiperoxia. Con el objeto de mantener unos niveles adecuados de oxígeno en sangre, además de un análisis sangre-gas periódico, también se deberá tener en cuenta continua monitorización transcutánea de PaO<sub>2</sub> o saturación de oxígeno.

La presión positiva continua en la vía nasal (nCPAP) puede ser usada como continuación del tratamiento, pero solo en unidades equipadas para llevar a cabo esta técnica.

Los niños tratados con surfactante deben ser cuidadosamente monitorizados en relación a signos de infección. A los primeros signos de infección, al niño se le debe dar terapia antibiótica adecuada.

En casos de respuesta no-satisfactoria al tratamiento con CUROSURF o rápida recaída, es aconsejable considerar la posibilidad de otras complicaciones de inmadurez como ductus arterioso permeable u otros problemas pulmonares como neumonía antes de la administración de la siguiente dosis.

Los niños nacidos después de un período muy prolongado tras la rotura de membranas (mayor de 3 semanas) pueden tener algún grado de hipoplasia pulmonar y no responder de forma óptima al surfactante exógeno.

Se espera que la administración del surfactante disminuya la gravedad del SDR pero no elimina totalmente la mortalidad y morbilidad asociadas a la prematuridad, ya que los niños prematuros tienen otras complicaciones asociadas con su inmadurez.

Tras la administración de CUROSURF, se ha detectado una depresión transitoria de la actividad eléctrica cerebral, de 2 a 10 minutos de duración.

Esto se ha observado en un único estudio por lo que su impacto no está claro. Cuando CUROSURF se administra a través de la técnica LISA, se ha notificado un incremento en la frecuencia de bradicardia, apnea y saturación de oxígeno reducida.

Estos eventos son generalmente de duración corta, sin consecuencias durante la administración y fácilmente tratables. Si estos eventos se consideraran graves, pare el tratamiento con el surfactante y trate las complicaciones.

No hay información disponible de los efectos de dosis iniciales distintas a 100 ó 200 mg/kg, dosificadas más frecuentemente cada 12 horas, o administración de CUROSURF iniciada más tarde de 15 horas tras el diagnóstico de SDR.

La administración de CUROSURF en recién nacidos pretérmino con hipotensión grave no ha sido estudiada.

**Advertencias sobre excipientes:**

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ambos medicamentos contienen menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

**Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas observadas durante el tratamiento en ensayos clínicos y aquellas recogidas con la experiencia de la post-comercialización, se enumeran a continuación en la tabla inferior según la Clasificación por Órganos y Sistemas (mostradas con los términos preferidos por MedDRA) y por intervalos de frecuencias según las siguientes categorías: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sepsis	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Hemorragia intracraneal	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Bradicardia	Rara
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Displasia broncopulmonar	Rara
	Pneumotórax	Poco frecuente
	Hemorragia pulmonar	Rara
	Hiperoxia	No conocida
	Cianosis neonatal	No conocida
Exploraciones complementarias	Apnea	No conocida
	Reducción de la saturación de oxígeno	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Electroencefalograma anormal	No conocida
	Complicación de intubación endotraqueal	No conocida

La apnea, la sepsis y la bradicardia pueden ocurrir como consecuencia de la inmadurez de los neonatos prematuros.

La incidencia de hemorragias intracraneales tras la instilación de CUROSURF se ha relacionado con la reducción de tensión arterial media y picos tempranos en la oxigenación arterial (PaO<sub>2</sub>).

**Se recomienda el ajuste inmediato del respirador tras la instilación para evitar picos altos de PaO<sub>2</sub>.**

**En los estudios clínicos llevados a cabo hasta la fecha en niños tratados con CUROSURF se ha demostrado una ligera tendencia hacia un aumento en la incidencia de ductus arterioso permeable. Este fenómeno es atribuido a cambios hemodinámicos inducidos por la rápida expansión de los pulmones con la administración de surfactante.**

**Se ha observado la formación de anticuerpos contra las proteínas que componen CUROSURF, pero sin evidencia de relevancia clínica.**

**Los recién nacidos pretérmino tienen una incidencia relativamente alta de hemorragia cerebral e isquemia cerebral, notificada como leucomalacia periventricular y anomalías hemodinámicas como ductus arterioso permeable y persistente de circulación fetal a pesar de los cuidados intensivos. Estos niños corren también un alto riesgo de desarrollar infecciones como neumonía y bacteremia (o septicemia). Durante el periodo perinatal también pueden ocurrir convulsiones.**

**Los niños pretérmino comúnmente desarrollan trastornos hematológicos y alteraciones electrolíticas que pueden empeorar por enfermedad grave y la ventilación mecánica.**

**Otras posibles complicaciones directamente relacionadas con enfermedad grave y el uso de ventilación mecánica, necesaria para la reoxigenación, que pueden aparecer en prematuros son: pneumotórax, enfisema pulmonar intersticial y hemorragia pulmonar.**

**Finalmente, el uso prolongado de altas concentraciones de oxígeno y ventilación mecánica están asociados con el desarrollo de displasia broncopulmonar y retinopatía de prematuridad.**

### **Técnica LISA**

**En ensayos clínicos, algunos efectos adversos transitorios y leves, sin consecuencias durante la administración, fueron más frecuentes en los grupos con técnica LISA que en los grupos control con tratamiento estándar; en particular: desaturación de oxígeno (57,4% grupo LISA vs 26,6% grupo estándar), apnea (21,8% vs 12,8%), bradicardia (11,9% vs 2,8%), espuma por la boca (21,8% vs 2,8%), tos (7,9% vs 0,9%), asfixia (6,9% vs 1,8%) y estornudos (5% vs 0). Estas diferencias entre los dos grupos pueden ser justificadas por una frecuencia menor en el uso de sedación en los pacientes del grupo LISA vs. El tratamiento estándar. La mayoría de estos eventos fueron fácilmente manejables.**

**Durante un ensayo clínico comparativo espontáneo (NINSAPP) se notificaron algunos casos de enterocolitis necrotizante que requirieron cirugía (8,4% en el grupo del método LISA y 3,8% en el grupo de administración estándar-intubación/MV) y perforación intestinal focal que requirió cirugía (11,2% en el grupo LISA y 10,6% en el grupo estándar), sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos.**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estos eventos pudieron ser complicaciones de la prematuridad o consecuencia de otros tratamientos usados en estos niños prematuros

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### Interacciones:

No se han realizado estudios e interacciones

Vía de administración: Intratraqueal

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Tratamiento

Curosurf debe instilarse por vía intratraqueal, a dosis de 200 mg/kg, que puede administrarse en forma de dosis única, o bien repartida en 2 dosis de 100 mg/kg, la primera de las cuales debe administrarse inmediatamente y la segunda, al cabo de unas 12 horas. En caso de que las condiciones clínicas continuasen siendo críticas (cociente a/A PO<sub>2</sub> < 0,22), podría administrarse una dosis adicional de 100 mg/kg, tras un intervalo de aproximadamente 12 horas.

Es recomendable iniciar el tratamiento lo antes posible, una vez realizado el diagnóstico de SDR.

Profilaxis

Debe administrarse una dosis única de 100-200 mg/kg lo antes posible después del nacimiento (preferentemente dentro de los primeros 15 minutos). Puede darse una dosis adicional de 100 mg/kg a las 6-12 horas después de la primera dosis y luego 12 horas más tarde, en los neonatos que tengan signos persistentes de SDR y sigan requiriendo ventilación asistida (dosis máxima total: 300-400 mg/kg).

Los niños no deben ser intubados únicamente para la administración profiláctica de surfactante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso institucional

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20221117540 e IPP allegado mediante radicado No. 20221117540

Aprobada versión 0.1 del PGR para el producto CUROSURF®. De acuerdo con la información allegada se considera que, los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto

Respecto a los aspectos de calidad se especificará en el acto administrativo.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

### 3.6.3. NAGLAZYME®

Expediente : 20015719  
Radicado : 20201256260 / 20221055278 / 20211293589 / 20221129523/ 20221210281  
Fecha : 13/09/2022  
Interesado : Biomarin Pharmaceutical INC

Composición: Cada mL contiene 1 mg de Gasulfasa (N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa recombinante humana o rhASB).

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

NAGLAZYME está indicado para casos de terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de Mucopolisacaridosis VI (MPS VI, deficiencia de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy). Igual que sucede con todas las enfermedades hereditarias de almacenamiento lisosomal, reviste especial importancia, particularmente en las formas graves de la enfermedad, que el tratamiento se inicie lo antes posible, antes de la aparición de las manifestaciones clínicas irreversibles.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Anafilaxia y reacciones alérgicas

Se han observado casos de anafilaxia y reacciones alérgicas graves durante y hasta 24 horas después de la infusión de NAGLAZYME. Algunas de las reacciones fueron potencialmente mortales e incluyeron anafilaxia, choque, dificultad respiratoria, disnea, broncoespasmo, edema laríngeo e hipotensión. Si sobrevienen anafilaxia u otras reacciones alérgicas graves, se deberá suspender de inmediato NAGLAZYME, e iniciar el tratamiento médico pertinente. En pacientes que han experimentado anafilaxia u otras reacciones alérgicas graves durante la infusión de NAGLAZYME, se deberá tener precaución al volver a iniciar el tratamiento; deberá disponerse de personal adecuadamente entrenado y equipado para la reanimación de emergencia (incluida epinefrina) durante la infusión.

#### Reacciones mediadas por la inmunidad

Se han observado reacciones mediadas por complejos inmunes de Tipo III, incluida la glomerulonefritis membranosa, con NAGLAZYME, al igual que con otras terapias de reemplazo enzimático. Si sobrevienen reacciones mediadas por la inmunidad, se deberá considerar la suspensión de la administración de NAGLAZYME, e iniciar el tratamiento médico pertinente. Se deberá sopesar los riesgos y beneficios de volver a administrar NAGLAZYME después de una reacción mediada por la inmunidad. A algunos pacientes se les ha vuelto a administrar NAGLAZYME con éxito y continúan en tratamiento bajo estrecha supervisión clínica.

#### Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda

Se deberá tener precaución cuando se administra NAGLAZYME a pacientes susceptibles a sobrecarga de volumen de fluido; como en pacientes que pesan 20 kg o menos, pacientes con enfermedad respiratoria aguda subyacente, o pacientes con compromiso de la función cardíaca o respiratoria, porque puede sobrevenir una insuficiencia cardíaca congestiva. Debe haber medidas de soporte médico y de monitorización disponibles durante la infusión de NAGLAZYME y algunos pacientes pueden requerir tiempos de observación prolongados con base en las necesidades individuales del paciente.

#### Complicaciones respiratorias agudas asociadas con la administración

La apnea del sueño es frecuente en pacientes con MPS VI y la premedicación con antihistamínicos puede elevar el riesgo de episodios apneicos. La evaluación de la permeabilidad de la vía aérea debe ser considerada antes de la iniciación del tratamiento. Los pacientes que usan oxígeno suplementario o presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) durante el sueño deben tener estos tratamientos a mano durante la infusión en el evento de que sobrevenga una reacción a la infusión, o somnolencia/sueño profundo inducido por el uso de antihistamínicos. Debe considerarse retardar las infusiones de NAGLAZYME en pacientes que presentan una enfermedad febril o respiratoria aguda a causa de la posibilidad de compromiso respiratorio agudo durante la infusión de NAGLAZYME.

#### Reacciones a la infusión

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

A causa de las posibles reacciones a la infusión, los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión. A pesar de la premedicación habitual con antihistamínicos, se han producido reacciones a la infusión, algunas de ellas graves, en 33 de 59 (56%) pacientes tratados con NAGLAZYME. Algunas reacciones adversas serias durante infusión incluyeron edema laríngeo, apnea, pirexia, urticaria, dificultad respiratoria, angioedema y reacción anafilactoide. Las reacciones adversas graves incluyeron urticaria, dolor torácico, erupción cutánea, disnea, apnea, edema laríngeo y conjuntivitis.

Los síntomas más frecuentes de reacciones a la infusión relacionadas con el medicamento fueron pirexia, escalofríos, erupción cutánea, urticaria, disnea, náusea, vómito, prurito, eritema, dolor abdominal, hipertensión y cefalea. También se informaron casos de dificultad respiratoria, dolor torácico, hipotensión, angioedema, conjuntivitis, temblor y tos. Las reacciones a la infusión comenzaron desde la Semana 1 y hasta la Semana 146 de tratamiento con NAGLAZYME. Veintitrés de 33 pacientes (70%) experimentaron reacciones recurrentes a la infusión durante múltiples infusiones aunque no siempre en semanas consecutivas. Los síntomas casi siempre se redujeron haciendo más lenta o interrumpiendo temporalmente la infusión y con la administración adicional de antihistamínicos, antipiréticos y en ocasiones corticosteroides. La mayoría de los pacientes pudieron llevar a término sus infusiones. Las infusiones subsiguientes fueron manejadas con una velocidad más lenta de administración de NAGLAZYME, tratamiento con antihistamínicos profilácticos adicionales y, en el evento de una reacción más grave, tratamiento con corticosteroides profilácticos.

Si se presentan reacciones graves a la infusión, suspenda de inmediato la infusión de NAGLAZYME e inicie el tratamiento pertinente. Se deben ponderar los riesgos y beneficios de volver a administrar NAGLAZYME después de una reacción grave.

No se identificaron factores que predispongan a los pacientes a reacciones a la infusión. No hubo asociación entre la gravedad de las reacciones a la infusión y el título de anticuerpos anti-galsulfasa.

#### Compresión de la médula espinal/cervical

Compresión de la médula espinal/cervical (SCC) con mielopatía como resultado, es una complicación seria y conocida de la MPS VI. En el desarrollo normal de la enfermedad, se espera que se presente SCC, incluso en pacientes en tratamiento con Naglazyme. Ha habido reportes post-comercialización de pacientes en tratamiento con Naglazyme, que han experimentado el desarrollo o agravamiento de SCC, requiriendo cirugía de descompresión. Se deben monitorear los signos y síntomas de compresión de la médula espinal/cervical (incluyendo dolor de espalda, parálisis de las extremidades por debajo del nivel de compresión, incontinencia urinaria y fecal) en pacientes con MPS VI y suministrar el cuidado clínico apropiado.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse de forma directa con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El NAGLAZYME fue estudiado en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado en el cual 19 pacientes recibieron infusiones semanales de 1 mg/kg de NAGLAZYME y 20 pacientes recibieron placebo; de los 39 pacientes 66% eran de sexo femenino y 62% eran de raza blanca, no hispanos. Los pacientes tenían edades de 5 a 29 años. Los pacientes tratados con NAGLAZYME eran cerca de 3 años mayores que los pacientes tratados con placebo (edad promedio 13,7 años frente a 10,7 años, respectivamente).

Las reacciones adversas serias experimentadas en este estudio incluyen apnea, pirexia y dificultad respiratoria. Las reacciones adversas graves incluyen dolor torácico, disnea, edema laríngeo y conjuntivitis. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron intervenciones fueron las reacciones a la infusión. En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas que sobrevinieron en el estudio placebo controlado en por lo menos 2 pacientes más en el grupo tratado con NAGLAZYME que en el grupo tratado con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas que sobrevinieron en el estudio placebo controlado en por lo menos 2 pacientes más en el grupo de NAGLAZYME que en el grupo de placebo

Término preferido del MedDRA	NAGLAZYME (n = 19)	Placebo (n = 20*)
	No. Pacientes (%)	No. Pacientes (%)
Todos	19 (100)	20 (100)
Dolor abdominal	9 (47)	7 (35)
Dolor de oído	8 (42)	4 (20)
Artralgia	8 (42)	5 (25)
Dolor	6 (32)	1 (5)
Conjuntivitis	4 (21)	0
Disnea	4 (21)	2 (10)
Erupción cutánea	4 (21)	2 (10)
Escalofríos	4 (21)	0
Dolor torácico	3 (16)	1 (5)
Faringitis	2 (11)	0
Arreflexia	2 (11)	0
Opacidad de la cornea	2 (11)	0
Gastroenteritis	2 (11)	0
Hipertensión	2 (11)	0
Malestar general	2 (11)	0
Congestión nasal	2 (11)	0
Hernia umbilical	2 (11)	0
Deterioro de la audición	2 (11)	0

\*Uno de los 20 pacientes en el grupo de placebo abandonó el estudio después de la infusión de la Semana 4

Se llevaron a cabo 4 estudios clínicos a rótulo abierto en pacientes de MPS VI con edades de 3 meses a 29 años con NAGLAZYME administrado en dosis de 0,2 mg/kg (n = 2), 1 mg/kg (n = 55) y 2 mg/kg (n = 2). La exposición media a la dosis recomendada de NAGLAZYME (1 mg/kg) fue de 138 semanas (intervalo = 54 a 261 semanas). Dos bebés (12,1 meses y 12,7 meses) se expusieron a 2 mg/kg de NAGLAZYME durante 105 y 81 semanas, respectivamente. Además de las que se enumeran en la Tabla 1, reacciones adversas frecuentes observadas en los estudios a rótulo abierto incluyen prurito, urticaria, pirexia, cefalea, náusea y vómito. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron intervenciones fueron las reacciones a la infusión. Las reacciones adversas serias incluyeron edema laríngeo, urticaria, angioedema y otras reacciones alérgicas. Las reacciones adversas graves incluyeron urticaria, erupción cutánea y dolor abdominal.

Los eventos adversos observados en cuatro estudios a rótulo abierto (hasta 261 semanas de tratamiento) no fueron diferentes en naturaleza o gravedad a los observados en el estudio placebo controlado. Ningún paciente interrumpió la terapia durante el tratamiento a rótulo abierto con NAGLAZYME debido a eventos adversos.

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Inmunogenicidad

Noventa y ocho por ciento (53/54) de los pacientes tratados con NAGLAZYME y evaluable para la presencia de anticuerpos a galsulfasa desarrollaron anticuerpos anti-galsulfasa de tipo IgG dentro de las 4 a 8 semanas de tratamiento (en cuatro estudios clínicos). En 19 pacientes tratados con NAGLAZYME del estudio placebo controlado, se analizaron las muestras de suero para determinar una posible relación entre desarrollo de anticuerpos anti-galsulfasa y las medidas de desenlace clínico. Los 19 pacientes tratados con NAGLAZYME desarrollaron anticuerpos específicos contra la galsulfasa; sin embargo, el análisis no reveló una relación predictiva coherente entre el título total de anticuerpos, anticuerpos neutralizadores o IgE y reacciones asociadas con la infusión, niveles urinarios de glucosaminoglucano (GAG), o mediciones de resistencia física. Los anticuerpos se valoraron para determinar la capacidad de inhibir la actividad enzimática pero no la captación celular.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de las pruebas fueron considerados positivos para anticuerpos contra la galsulfasa usando determinaciones específicas y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la determinación. Además, la incidencia observada de anticuerpos en una determinación puede estar influenciada por varios factores que incluyen el manejo de la muestra, el horario de recogida de la muestra, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra la galsulfasa con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

## Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación del NAGLAZYME. Dado que estas reacciones son informadas de forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al medicamento.

Además de las reacciones a la infusión informadas en estudios clínicos, reacciones serias que se presentaron durante la infusión de NAGLAZYME en la experiencia de mercadeo en el mundo entero incluyen anafilaxia, choque, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia respiratoria.

Otras reacciones a la infusión incluyeron pirexia, eritema, palidez, bradicardia, taquicardia, hipoxia, cianosis, taquipnea y parestesias.

Durante la vigilancia post-comercialización, se ha presentado un único caso de nefropatía membranosa y unos pocos casos de trombocitopenia. En el caso de nefropatía membranosa, la biopsia renal reveló complejos galsulfasainmunoglobulina en los glomérulos. Tanto con la nefropatía membranosa como con la trombocitopenia, se han hecho nuevos intentos exitosos de tratar a los pacientes y siguen recibiendo NAGLAZYME.

## Interacciones:

No se han hecho estudios formales de interacción medicamentosa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

El régimen de dosificación recomendado de NAGLAZYME es de 1 mg por kg de peso corporal administrado una vez a la semana en infusión intravenosa. Se recomienda dar premedicación con antihistamínicos con o sin antipiréticos 30 a 60 minutos antes del comienzo de la infusión.

El volumen total de la infusión deberá administrarse en un tiempo no menor de 4 horas. NAGLAZYME debe diluirse con solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, hasta un volumen final de 250 mL y administrarse en infusión intravenosa controlada con bomba de infusión. La velocidad de infusión inicial debe ser de 6 mL por hora durante la primera hora. Si la infusión es bien tolerada, la velocidad de infusión se puede aumentar hasta 80 mL por hora durante las 3 horas restantes. El tiempo de infusión se puede prolongar hasta 20 horas si sobrevienen reacciones a la infusión.

En pacientes que pesen menos de 20 kg y los que son susceptibles a sobrecargas de volumen de fluido, los médicos pueden considerar diluir NAGLAZYME en un volumen de 100 mL. La velocidad de infusión (mL por hora) debe reducirse de manera que la duración total de la infusión sigue siendo no menor de 4 horas.

Cada vial de NAGLAZYME proporciona 5 mg de galsulfasa (expresada como contenido de proteína) en 5 mL de solución y es para un solo uso. El vial no se debe usar más de una vez. La solución concentrada para infusión se tiene que diluir con solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, usando técnica aséptica. Administre Naglazyme diluido a los pacientes, usando un set de infusión equipado con un filtro en línea de 0.2 micras. No hay información sobre la compatibilidad de NAGLAZYME diluido con los recipientes de vidrio.

Instrucciones para el uso

Prepare y use NAGLAZYME de acuerdo con las siguientes etapas. Use una técnica aséptica.

a. Determine el número de viales que se van a usar con base en el peso del paciente y la dosis recomendada de 1 mg por kg:  $\text{Peso del paciente (kg)} \times 1 \text{ mL/kg de NAGLAZYME} = \text{Número total de mL de NAGLAZYME}$

$\text{Número total de mL de NAGLAZYME} \div 5 \text{ mL por vial} = \text{Número total de viales}$

Redondee hasta el siguiente vial completo. Extraiga el número requerido de viales del refrigerador para dejar que alcancen temperatura ambiente. No se debe dejar que los viales permanezcan a temperatura ambiente durante más de 24 horas antes de su dilución. Los viales no se pueden calentar en horno convencional o de microondas.

b. Antes de extraer la solución de NAGLAZYME del vial, haga una inspección visual de cada vial en busca de material en partículas y cambios de coloración.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La solución de NAGLAZYME debe ser transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido. Puede haber cierta traslucidez en la solución. No se deberá usar si la solución presenta cambios de coloración o si se evidencia material en partículas en la solución.

c. De una bolsa de infusión de 250 mL de solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, extraiga y deseche un volumen igual al volumen de solución de NAGLAZYME que se va a añadir. Si usa una bolsa de infusión de 100 mL, este paso no es necesario.

d. Extraiga lentamente el volumen calculado de NAGLAZYME del número adecuado de viales teniendo la precaución de evitar agitarlos excesivamente. No use aguja de filtro, porque esto puede ocasionar agitación. La agitación puede desnaturalizar el NAGLAZYME, lo que hará que pierda su actividad Biológica.

e. Añada despacio la solución de NAGLAZYME a la solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, teniendo la precaución de evitar la agitación de las soluciones. No use una aguja de filtro.

f. Haga una rotación suave de la bolsa de infusión para asegurar la distribución adecuada del NAGLAZYME. No agite la solución.

g. Administre Naglazyme diluido a los pacientes, usando un set de infusión equipado con un filtro en línea de 0.2 micras.

NAGLAZYME no contiene preservativos; por tal razón, después de hecha la dilución con solución salina, las bolsas de infusión se deben usar de inmediato.

Si el uso inmediato no es posible, la solución diluida tiene que guardarse en el refrigerador a 2°C a 8°C (36°F a 46°F) y administrarla dentro de las siguientes 48 horas contadas desde el momento de la dilución hasta la terminación de la administración.

A menos que sea durante la infusión, no se debe almacenar la solución diluida de NAGLAZYME a temperatura ambiente. Deberá disponerse del producto sin utilizar o el material de desecho de conformidad con requisitos locales.

NAGLAZYME no se debe infundir con otros productos en las bolsas de infusión.

No se ha evaluado la compatibilidad de NAGLAZYME en solución con otros productos.

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. 2022000390 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.6.3., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de renovación de registro sanitario.

- Evaluación farmacológica
- Inserto v4 2016 allegado mediante radicado No. 20201256260
- Información para prescribir v4 2016 allegado mediante radicado No. 20201256260

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022000390 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.6.3 y dado que presenta respuesta satisfactoria al Auto, la Sala recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL contiene 1 mg de Gasulfasa (N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa recombinante humana o rhASB).

**Forma farmacéutica:** Solución concentrada para infusión

**Indicaciones:**

**NAGLAZYME** está indicado para casos de terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de Mucopolisacaridosis VI (MPS VI, deficiencia de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy). Igual que sucede con todas las enfermedades hereditarias de almacenamiento lisosomal, reviste especial importancia, particularmente en las formas graves de la enfermedad, que el tratamiento se inicie lo antes posible, antes de la aparición de las manifestaciones clínicas irreversibles.

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

**Precauciones y advertencias:**

**Anafilaxia y reacciones alérgicas**

**Se han observado casos de anafilaxia y reacciones alérgicas graves durante y hasta 24 horas después de la infusión de NAGLAZYME. Algunas de las reacciones fueron potencialmente mortales e incluyeron anafilaxia, choque, dificultad respiratoria, disnea, broncoespasmo, edema laríngeo e hipotensión. Si sobrevienen anafilaxia u otras reacciones alérgicas graves, se deberá suspender de inmediato NAGLAZYME, e iniciar el tratamiento médico pertinente. En pacientes que han experimentado anafilaxia u otras reacciones alérgicas graves durante la infusión de NAGLAZYME, se deberá tener precaución al volver a iniciar el tratamiento; deberá disponerse de personal adecuadamente entrenado y equipado para la reanimación de emergencia (incluida epinefrina) durante la infusión.**

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Reacciones mediadas por la inmunidad

Se han observado reacciones mediadas por complejos inmunes de Tipo III, incluida la glomerulonefritis membranosa, con NAGLAZYME, al igual que con otras terapias de reemplazo enzimático. Si sobrevienen reacciones mediadas por la inmunidad, se deberá considerar la suspensión de la administración de NAGLAZYME, e iniciar el tratamiento médico pertinente. Se deberá sopesar los riesgos y beneficios de volver a administrar NAGLAZYME después de una reacción mediada por la inmunidad. A algunos pacientes se les ha vuelto a administrar NAGLAZYME con éxito y continúan en tratamiento bajo estrecha supervisión clínica.

### Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda

Se deberá tener precaución cuando se administra NAGLAZYME a pacientes susceptibles a sobrecarga de volumen de fluido; como en pacientes que pesan 20 kg o menos, pacientes con enfermedad respiratoria aguda subyacente, o pacientes con compromiso de la función cardíaca o respiratoria, porque puede sobrevenir una insuficiencia cardíaca congestiva. Debe haber medidas de soporte médico y de monitorización disponibles durante la infusión de NAGLAZYME y algunos pacientes pueden requerir tiempos de observación prolongados con base en las necesidades individuales del paciente.

### Complicaciones respiratorias agudas asociadas con la administración

La apnea del sueño es frecuente en pacientes con MPS VI y la premedicación con antihistamínicos puede elevar el riesgo de episodios apneicos. La evaluación de la permeabilidad de la vía aérea debe ser considerada antes de la iniciación del tratamiento.

Los pacientes que usan oxígeno suplementario o presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) durante el sueño deben tener estos tratamientos a mano durante la infusión en el evento de que sobrevenga una reacción a la infusión, o somnolencia/sueño profundo inducido por el uso de antihistamínicos. Debe considerarse retardar las infusiones de NAGLAZYME en pacientes que presentan una enfermedad febril o respiratoria aguda a causa de la posibilidad de compromiso respiratorio agudo durante la infusión de NAGLAZYME.

### Reacciones a la infusión

A causa de las posibles reacciones a la infusión, los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión. A pesar de la premedicación habitual con antihistamínicos, se han producido reacciones a la infusión, algunas de ellas graves, en 33 de 59 (56%) pacientes tratados con NAGLAZYME. Algunas reacciones adversas serias durante infusión incluyeron edema laríngeo, apnea, pirexia, urticaria, dificultad respiratoria, angioedema y reacción anafilactoide. Las reacciones adversas graves incluyeron urticaria, dolor torácico, erupción cutánea, disnea, apnea, edema laríngeo y conjuntivitis.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los síntomas más frecuentes de reacciones a la infusión relacionadas con el medicamento fueron pirexia, escalofríos, erupción cutánea, urticaria, disnea, náusea, vómito, prurito, eritema, dolor abdominal, hipertensión y cefalea. También se informaron casos de dificultad respiratoria, dolor torácico, hipotensión, angioedema, conjuntivitis, temblor y tos. Las reacciones a la infusión comenzaron desde la Semana 1 y hasta la Semana 146 de tratamiento con NAGLAZYME. Veintitrés de 33 pacientes (70%) experimentaron reacciones recurrentes a la infusión durante múltiples infusiones aunque no siempre en semanas consecutivas. Los síntomas casi siempre se redujeron haciendo más lenta o interrumpiendo temporalmente la infusión y con la administración adicional de antihistamínicos, antipiréticos y en ocasiones corticosteroides. La mayoría de los pacientes pudieron llevar a término sus infusiones. Las infusiones subsiguientes fueron manejadas con una velocidad más lenta de administración de NAGLAZYME, tratamiento con antihistamínicos profilácticos adicionales y, en el evento de una reacción más grave, tratamiento con corticosteroides profilácticos.

Si se presentan reacciones graves a la infusión, suspenda de inmediato la infusión de NAGLAZYME e inicie el tratamiento pertinente. Se deben ponderar los riesgos y beneficios de volver a administrar NAGLAZYME después de una reacción grave.

No se identificaron factores que predispongan a los pacientes a reacciones a la infusión.

No hubo asociación entre la gravedad de las reacciones a la infusión y el título de anticuerpos anti-galsulfasa.

### **Compresión de la médula espinal/cervical**

Compresión de la médula espinal/cervical (SCC) con mielopatía como resultado, es una complicación seria y conocida de la MPS VI. En el desarrollo normal de la enfermedad, se espera que se presente SCC, incluso en pacientes en tratamiento con Naglazyme.

Ha habido reportes post-comercialización de pacientes en tratamiento con Naglazyme, que han experimentado el desarrollo o agravamiento de SCC, requiriendo cirugía de descompresión. Se deben monitorear los signos y síntomas de compresión de la médula espinal/cervical (incluyendo dolor de espalda, parálisis de las extremidades por debajo del nivel de compresión, incontinencia urinaria y fecal) en pacientes con MPS VI y suministrar el cuidado clínico apropiado.

**Reacciones adversas:**

### **Experiencia en estudios clínicos**

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse de forma directa con las tasas observadas en

los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El NAGLAZYME fue estudiado en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado en el cual 19 pacientes recibieron infusiones semanales de 1 mg/kg de NAGLAZYME y 20 pacientes recibieron placebo; de los 39 pacientes 66% eran de sexo femenino y 62% eran de raza blanca, no hispanos. Los pacientes tenían edades de 5 a 29 años. Los pacientes tratados con NAGLAZYME eran cerca de 3 años mayores que los pacientes tratados con placebo (edad promedio 13,7 años frente a 10,7 años, respectivamente).

Las reacciones adversas serias experimentadas en este estudio incluyen apnea, pirexia y dificultad respiratoria. Las reacciones adversas graves incluyen dolor torácico, disnea, edema laríngeo y conjuntivitis. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron intervenciones fueron las reacciones a la infusión. En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas que sobrevinieron en el estudio placebo controlado en por lo menos 2 pacientes más en el grupo tratado con NAGLAZYME que en el grupo tratado con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas que sobrevinieron en el estudio placebo controlado en por lo menos 2 pacientes más en el grupo de NAGLAZYME que en el grupo de placebo

Término preferido del MedDRA	NAGLAZYME (n = 19)	Placebo (n = 20*)
	No. Pacientes (%)	No. Pacientes (%)
Todos	19 (100)	20 (100)
Dolor abdominal	9 (47)	7 (35)
Dolor de oído	8 (42)	4 (20)
Artralgia	8 (42)	5 (25)
Dolor	6 (32)	1 (5)
Conjuntivitis	4 (21)	0
Disnea	4 (21)	2 (10)
Erupción cutánea	4 (21)	2 (10)
Escalofríos	4 (21)	0
Dolor torácico	3 (16)	1 (5)
Faringitis	2 (11)	0
Arreflexia	2 (11)	0
Opacidad de la cornea	2 (11)	0
Gastroenteritis	2 (11)	0
Hipertensión	2 (11)	0
Malestar general	2 (11)	0
Congestión nasal	2 (11)	0
Hernia umbilical	2 (11)	0
Deterioro de la audición	2 (11)	0

\*Uno de los 20 pacientes en el grupo de placebo abandonó el estudio después de la infusión de la Semana 4

Se llevaron a cabo 4 estudios clínicos a rótulo abierto en pacientes de MPS VI con edades de 3 meses a 29 años con NAGLAZYME administrado en dosis de 0,2 mg/kg (n = 2), 1 mg/kg (n = 55) y 2 mg/kg (n = 2). La exposición media a la dosis recomendada de NAGLAZYME (1 mg/kg) fue de 138 semanas (intervalo = 54 a 261 semanas). Dos bebés (12,1 meses y 12,7 meses) se expusieron a 2 mg/kg de NAGLAZYME durante 105 y 81 semanas, respectivamente. Además de las que se enumeran en la Tabla 1, reacciones adversas frecuentes observadas en los estudios a rótulo abierto incluyen prurito, urticaria, pirexia, cefalea, náusea y vómito. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron intervenciones fueron las reacciones a la infusión. Las reacciones adversas serias incluyeron edema laríngeo, urticaria, angioedema y otras reacciones alérgicas. Las reacciones adversas graves incluyeron urticaria, erupción cutánea y dolor abdominal.

Los eventos adversos observados en cuatro estudios a rótulo abierto (hasta 261 semanas de tratamiento) no fueron diferentes en naturaleza o gravedad a los

observados en el estudio placebo controlado. Ningún paciente interrumpió la terapia durante el tratamiento a rótulo abierto con NAGLAZYME debido a eventos adversos.

### Inmunogenicidad

Noventa y ocho por ciento (53/54) de los pacientes tratados con NAGLAZYME y evaluable para la presencia de anticuerpos a galsulfasa desarrollaron anticuerpos anti-galsulfasa de tipo IgG dentro de las 4 a 8 semanas de tratamiento (en cuatro estudios clínicos). En 19 pacientes tratados con NAGLAZYME del estudio placebo controlado, se analizaron las muestras de suero para determinar una posible relación entre desarrollo de anticuerpos anti-galsulfasa y las medidas de desenlace clínico. Los 19 pacientes tratados con NAGLAZYME desarrollaron anticuerpos específicos contra la galsulfasa; sin embargo, el análisis no reveló una relación predictiva coherente entre el título total de anticuerpos, anticuerpos neutralizadores o IgE y reacciones asociadas con la infusión, niveles urinarios de glucosaminoglucano (GAG), o mediciones de resistencia física. Los anticuerpos se valoraron para determinar la capacidad de inhibir la actividad enzimática pero no la captación celular.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de las pruebas fueron considerados positivos para anticuerpos contra la galsulfasa usando determinaciones específicas y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de la determinación. Además, la incidencia observada de anticuerpos en una determinación puede estar influenciada por varios factores que incluyen el manejo de la muestra, el horario de recogida de la muestra, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra la galsulfasa con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

### Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación del NAGLAZYME. Dado que estas reacciones son informadas de forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al medicamento.

Además de las reacciones a la infusión informadas en estudios clínicos, reacciones serias que se presentaron durante la infusión de NAGLAZYME en la experiencia de mercadeo en el mundo entero incluyen anafilaxia, choque, hipotensión, broncoespasmo e insuficiencia respiratoria.

Otras reacciones a la infusión incluyeron pirexia, eritema, palidez, bradicardia, taquicardia, hipoxia, cianosis, taquipnea y parestesias.

Durante la vigilancia post-comercialización, se ha presentado un único caso de nefropatía membranosa y unos pocos casos de trombocitopenia. En el caso de nefropatía membranosa, la biopsia renal reveló complejos galsulfasainmunoglobulina en los glomérulos. Tanto con la nefropatía membranosa

como con la trombocitopenia, se han hecho nuevos intentos exitosos de tratar a los pacientes y siguen recibiendo NAGLAZYME.

#### Interacciones:

No se han hecho estudios formales de interacción medicamentosa.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Dosis recomendada

El régimen de dosificación recomendado de NAGLAZYME es de 1 mg por kg de peso corporal administrado una vez a la semana en infusión intravenosa. Se recomienda dar premedicación con antihistamínicos con o sin antipiréticos 30 a 60 minutos antes del comienzo de la infusión.

El volumen total de la infusión deberá administrarse en un tiempo no menor de 4 horas. NAGLAZYME debe diluirse con solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, hasta un volumen final de 250 mL y administrarse en infusión intravenosa controlada con bomba de infusión. La velocidad de infusión inicial debe ser de 6 mL por hora durante la primera hora. Si la infusión es bien tolerada, la velocidad de infusión se puede aumentar hasta 80 mL por hora durante las 3 horas restantes. El tiempo de infusión se puede prolongar hasta 20 horas si sobrevienen reacciones a la infusión.

En pacientes que pesen menos de 20 kg y los que son susceptibles a sobrecargas de volumen de fluido, los médicos pueden considerar diluir NAGLAZYME en un volumen de 100 mL. La velocidad de infusión (mL por hora) debe reducirse de manera que la duración total de la infusión sigue siendo no menor de 4 horas.

Cada vial de NAGLAZYME proporciona 5 mg de galsulfasa (expresada como contenido de proteína) en 5 mL de solución y es para un solo uso. El vial no se debe usar más de una vez. La solución concentrada para infusión se tiene que diluir con solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, usando técnica aséptica. Administre Naglazyme diluido a los pacientes, usando un set de infusión equipado con un filtro en línea de 0.2 micras. No hay información sobre la compatibilidad de NAGLAZYME diluido con los recipientes de vidrio.

#### Instrucciones para el uso

Prepare y use NAGLAZYME de acuerdo con las siguientes etapas. Use una técnica aséptica.

a. Determine el número de viales que se van a usar con base en el peso del paciente y la dosis recomendada de 1 mg por kg:  $\text{Peso del paciente (kg)} \times 1 \text{ mL/kg de NAGLAZYME} = \text{Número total de mL de NAGLAZYME}$

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Número total de mL de NAGLAZYME ÷ 5 mL por vial = Número total de viales**  
Redondee hasta el siguiente vial completo. Extraiga el número requerido de viales del refrigerador para dejar que alcancen temperatura ambiente. No se debe dejar que los viales permanezcan a temperatura ambiente durante más de 24 horas antes de su dilución. Los viales no se pueden calentar en horno convencional o de microondas.

**b. Antes de extraer la solución de NAGLAZYME del vial, haga una inspección visual de cada vial en busca de material en partículas y cambios de coloración.**

**La solución de NAGLAZYME debe ser transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido. Puede haber cierta traslucidez en la solución. No se deberá usar si la solución presenta cambios de coloración o si se evidencia material en partículas en la solución.**

**c. De una bolsa de infusión de 250 mL de solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, extraiga y deseche un volumen igual al volumen de solución de NAGLAZYME que se va a añadir. Si usa una bolsa de infusión de 100 mL, este paso no es necesario.**

**d. Extraiga lentamente el volumen calculado de NAGLAZYME del número adecuado de viales teniendo la precaución de evitar agitarlos excesivamente. No use aguja de filtro, porque esto puede ocasionar agitación. La agitación puede desnaturalizar el NAGLAZYME, lo que hará que pierda su actividad Biológica.**

**e. Añada despacio la solución de NAGLAZYME a la solución salina normal para inyección al 0,9%, USP, teniendo la precaución de evitar la agitación de las soluciones. No use una aguja de filtro.**

**f. Haga una rotación suave de la bolsa de infusión para asegurar la distribución adecuada del NAGLAZYME. No agite la solución.**

**g. Administre Naglazyme diluido a los pacientes, usando un set de infusión equipado con un filtro en línea de 0.2 micras.**

**NAGLAZYME no contiene preservativos; por tal razón, después de hecha la dilución con solución salina, las bolsas de infusión se deben usar de inmediato.**

**Si el uso inmediato no es posible, la solución diluida tiene que guardarse en el refrigerador a 2°C a 8°C (36°F a 46°F) y administrarla dentro de las siguientes 48 horas contadas desde el momento de la dilución hasta la terminación de la administración. A menos que sea durante la infusión, no se debe almacenar la solución diluida de NAGLAZYME a temperatura ambiente. Deberá disponerse del producto sin utilizar o el material de desecho de conformidad con requisitos locales.**

**NAGLAZYME no se debe infundir con otros productos en las bolsas de infusión.**

**No se ha evaluado la compatibilidad de NAGLAZYME en solución con otros productos.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 8.2.7.0.N270**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto/IPP versión v42016**

**Respecto a los aspectos de calidad se especificará en el acto administrativo.**

**Aprobado PGR versión 6.1 del producto Naglazyme. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto**

**Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

### **3.6.4 AVASTIN ® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 400 mg/16 mL**

Expediente : 19956001  
Radicado : 20201161927 / 20201171132 / 20211119307 / 20221146233  
Fecha : 18/07/2022  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm):

- Asociación en la quimioterapia a base de fluoro pirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
- Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente: Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.
- Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm): Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Cáncer cervicouterino: Avastin en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: o Cualquier componente del producto; o Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. Avastin está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

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 2022022321 del 14 de julio de 2022, de acuerdo con el concepto emitido en el acta 19 de 2021, numeral 3.6.4 de la SEMNNIMB, en el sentido de:

REVOCAR PARCIALMENTE el artículo segundo de la Resolución No 2022022321 del 14 de julio de 2022, en el sentido de incluir la indicación, *Avastin en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario) estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.*

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, encuentra que el interesado presenta recurso de reposición contra la Resolución No 2022022321 del 14 de julio de 2022, de acuerdo con el concepto emitido en el acta 19 de 2021, numeral 3.6.4 de la SEMNNIMB. Analizada la argumentación del interesado y habiendo observado los beneficios del producto de la referencia en los estadios III y IV en la indicación, que incluyen diferencias, si bien modestas, pero significativas en la sobrevida global, la Sala recomienda acoger la solicitud y en consecuencia mantener la indicación como el interesado solicita “Avastin, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario) estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV”.

### 3.6.5. ETANAR ® 25 MG POLVO LIOFILIZADO

Expediente : 19968208  
Radicado : 20221216059  
Fecha : 19/09/2022  
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Composición: Cada vial contiene 25 mg de etanercept

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para Inyección

Indicaciones:

Tratamiento de la artritis reumatoide activa (AR) cuando el tratamiento antirreumático clásico es insuficiente o inapropiado. Medicamento alternativo para el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Para el tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil en niños de 4 a 17 años, para reducir los signos y síntomas de la artritis activa en pacientes con artritis psoriática, para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea activa moderada a severa. Puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido a metotrexato solo. Psoriasis de placa moderada.

Artritis reumatoide

Etanercept está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. Etanercept puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo. Etanercept, solo o en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

Etanercept puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado. Etanercept también está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato. Etanercept, solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada. Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato. Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Etanercept está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Etanercept puede ser

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Etanercept mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

#### Espondiloartritis axial

##### Espondilitis anquilosante (EA)

Etanercept está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

##### Espondiloartritis axial no radiográfica

Etanercept está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

##### Psoriasis en placas

Etanercept está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

##### Psoriasis pediátrica en placas

Etanercept está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al producto o a cualquier de sus componentes. Pacientes con sepsis o riesgo de sepsis, el tratamiento con Etanercept no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

#### Precauciones y advertencias:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias: Etaner debe conservarse a una temperatura entre 2 y 8°C, protegido de la luz. No se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento con etanercept.

### Infecciones

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Etanercept, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de eliminación del Etanerceptes de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

Durante la utilización de Etanercept se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos). También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Etanercept deben ser monitorizados cuidadosamente.

La administración de Etanercept debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Etanercept en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Etanercept. Debe suspenderse la administración de Etanercept si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de Etanercept en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de Etanercept en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones, tales como diabetes avanzada o mal controlada.

### Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluyendo tuberculosis miliar, y tuberculosis con localización extra-pulmonar en pacientes en tratamiento con Etanercept.

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva (“latente”) antes de empezar el tratamiento con Etanercept. Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con una historia personal de tuberculosis o un posible contacto previo con la tuberculosis y previas y/ o actuales terapias inmunosupresivas. Los estudios de detección adecuados, por ejemplo, análisis de tuberculina en piel y radiografía de tórax, deben realizarse a todos los pacientes (deben aplicarse las recomendaciones locales). Se recuerda a los prescriptores del riesgo de un resultado falso negativo en la prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

No se debe iniciar la terapia con Etanercept si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (“latente”), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia anti-tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Etanercept, y de acuerdo a las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/ beneficio de la terapia con Etanercept debe ser considerado cuidadosamente.

Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Etanercept.

#### Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado la reactivación de hepatitis B en pacientes que estuvieron previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido tratamiento concomitante con antagonistas del TNF, incluyendo Etanercept. Estas notificaciones incluyen casos de reactivación de hepatitis B en pacientes que eran anticuerpos antiHBc positivos, pero antígeno HBs negativos. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar tratamiento con Etanercept. En el caso de los pacientes cuyo resultado para la infección por VHB sea positivo, se recomienda consultar a un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Debe actuarse con precaución cuando se administre Etanercept a pacientes previamente infectados por el VHB. Se debe monitorizar a estos pacientes durante todo el tratamiento, y durante varias semanas después de finalizarlo, para detectar síntomas y signos de una infección activa por VHB. No se dispone de datos adecuados de pacientes infectados por VHB y tratados con antivirales en combinación con antagonistas TNF. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Etanercept e iniciarse un tratamiento antiviral efectivo junto con el tratamiento de apoyo apropiado.

#### Empeoramiento de la hepatitis C

Se han notificado casos de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes en tratamiento con Etanercept. Se debe utilizar Etanercept con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

#### Tratamiento concomitante con anakinra

La administración concomitante de Etanercept y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de Etanercept. Esta combinación no ha demostrado incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de Etanercept y anakinra.

#### Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Etanercept dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

#### Reacciones alérgicas

Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de Etanercept. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria: se han producido reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con Etanercept debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo Etanercept, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Etanercept, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Etanercept y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster.

La seguridad y eficacia de Etanercept en pacientes con inmunosupresión no han sido evaluadas.

## Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

### Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma en el periodo de poscomercialización).

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF.

En el periodo poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.

Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con antagonistas del TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia. En el periodo de poscomercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia  $\leq 18$  años de edad), incluyendo Etanercept. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

## Cánceres de piel

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Etanercept. De manera muy infrecuente, se han notificado casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con Etanercept. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Combinando los resultados de ensayos clínicos controlados, se observaron más casos de NMSC en los pacientes que recibieron Etanercept en comparación con los pacientes control, particularmente en los pacientes con psoriasis.

### Vacunas

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con Etanercept. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben Etanercept. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo 184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida neumocócica multivalente en la semana 4. En este ensayo la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Etanercept fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron Etanercept, de lo cual se desconoce el significado clínico.

### Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Etanercept puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes.

### Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con Etanercept se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con Etanercept los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado, palidez) mientras están tratándose con Etanercept, deben informar inmediatamente a su médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente incluyendo un recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Etanercept.

### Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Etanercept. Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Etanercept a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficioso, incluyendo una evaluación neurológica.

#### Terapia combinada

En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide, la combinación de Etanercept y metotrexato, no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de Etanercept cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los ensayos de Etanercept y metotrexato solos. Están en marcha ensayos a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando Etanercept se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), no ha sido establecida. No se ha estudiado el uso de Etanercept en combinación con otras terapias sistémicas o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

#### Insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

#### Insuficiencia cardiaca congestiva

Los médicos deben tener precaución cuando se use Etanercept en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Ha habido informes poscomercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están recibiendo Etanercept. También se han observado casos raros (<0,1%) de ICC de novo, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad. Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de Etanercept en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Etanercept.

#### Hepatitis alcohólica

En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes hospitalizados tratados con Etanercept o placebo para hepatitis alcohólica de moderada a grave, Etanercept no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Etanercept fue significativamente superior tras 6 meses. En consecuencia, Etanercept no debe usarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener cuidado cuando utilicen Etanercept en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a grave.

#### Granulomatosis de Wegener

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En un ensayo controlado con placebo, en el que 89 pacientes adultos fueron tratados con Etanercept en adición a la terapia estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) durante una media de 25 meses, no se ha demostrado que Etanercept sea un tratamiento eficaz para la granulomatosis de Wegener. La incidencia de neoplasias no cutáneas de diferentes tipos fue significativamente más elevada en pacientes tratados con Etanercept que en pacientes del grupo de control. No se recomienda Etanercept para el tratamiento de la granulomatosis.

#### Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

En pacientes que reciben medicación para la diabetes, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con Etanercept, necesitándose una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

#### Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):

Se han presentado reportes de EII en pacientes con AIJ tratados con Etanercept, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con Etanercept no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

#### Poblaciones especiales

##### Personas de edad avanzada

En un ensayo fase III en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no hubo diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que recibieron Etanercept en comparación con pacientes más jóvenes. De todas formas, se debe tener precaución cuando se trata a pacientes de edad avanzada y con particular atención con respecto a la ocurrencia de infecciones.

##### Población pediátrica

Vacunas: No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con Etanercept. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con Etanercept.

##### Fertilidad, Embarazo y Lactancia

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con Etanercept y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento.

##### Embarazo

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En estudios de toxicidad del desarrollo llevados a cabo en ratas y conejos no se observó evidencia de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. Los efectos de etanercept sobre el embarazo se han investigado en dos estudios observacionales de cohortes. En un estudio observacional se observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar los embarazos en los que existió una exposición a etanercept ( $n = 370$ ) durante el primer trimestre, frente a los embarazos en los que no existió exposición a etanercept ni a otros antagonistas del TNF ( $n = 164$ ) (odds ratio ajustada: 2,4; IC del 95%: 1,0-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o malformaciones leves. En otro estudio observacional de registros médicos de varios países que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres tratadas con etanercept durante los primeros 90 días de embarazo ( $n = 425$ ) con aquellas tratadas con medicamentos no biológicos ( $n = 3497$ ), no se observó un aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (odds ratio [OR] sin ajustar = 1,22, IC del 95%: 0,79- 1,90; OR ajustada = 0,96, IC del 95%: 0,58-1,60 tras el ajuste por país, enfermedad materna, número de partos, edad de la madre y tabaquismo al comienzo del embarazo).

Este estudio también mostró que no se incrementaban los riesgos de defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Etanercept sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de niños nacidos de pacientes mujeres tratadas con Etanercept durante el embarazo. Se desconoce la repercusión clínica de este hecho; sin embargo, los lactantes pueden presentar un aumento del riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de Etanercept administrada a la madre.

#### Lactancia

Se ha notificado que etanercept se excreta en la leche materna tras la administración subcutánea. En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. Debido a que, al igual que ocurre con otros muchos medicamentos, las inmunoglobulinas pueden ser excretadas en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Etanercept, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad peri- y post-natal de etanercept, ni tampoco de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y capacidad reproductiva.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con Etanercept. Los antagonistas de TNF, como Etanercept, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con Etanercept. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de Etanercept, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Etanercept, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)*		Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)*	Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)*		Reactivación de la hepatitis B, infección por Listeria
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4)	Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4), sarcoma de Kaposi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrofágica)*
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos*	Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis		Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones		
Trastornos oculares			Uveítis, escleritis			
Trastornos			Empeoramiento de	Insuficiencia		

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
cardiacos			la insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.4)	cardiaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)*		
Trastornos gastrointestinales			Enfermedad inflamatoria intestinal			
Trastornos hepato biliares			Enzimas hepáticas aumentadas*	Hepatitis autoinmune*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción	Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme, reacciones liquenoides	Necrosis epidérmica tóxica	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)*	Pirexia				

Descripción de ciertas reacciones adversas

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Etanercept en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Etanercept en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Etanercept. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Etanercept. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Etanercept, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

En un grupo de 7.416 pacientes tratados con Etanercept en ensayos clínicos de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis, se notificaron 18 linfomas.

Durante el periodo poscomercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma).

#### Reacciones en la zona de inyección

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con Etanercept tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo (36% frente a 9%). Las reacciones en la zona de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes. La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. En los grupos tratados con Etanercept, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas; de los pacientes a los que se les administró tratamiento, la mayoría recibió preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antihistamínicos orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en la zona de inyección, caracterizadas por una reacción cutánea en la zona de inyección más reciente, así como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

En los ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con Etanercept desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento, frente al 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

#### Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados con placebo no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Etanercept durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Etanercept en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Etanercept combinado con metotrexato, las tasas

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Etanercept con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con Etanercept y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con Etanercept incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por estreptococos, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía). Durante el uso de Etanercept se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Etanercept en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas). El tratamiento con Etanercept puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Etanercept, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Etanercept. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia poscomercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis.

### Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos ( $\geq 1:40$ ) fue superior en los pacientes tratados con Etanercept (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Etanercept frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con Etanercept frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con Etanercept que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Etanercept sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Acta No. 10 de 2023 SEMNINMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o a erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

#### Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

#### Enfermedad pulmonar intersticial

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

#### Tratamiento concomitante con anakinra

En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Etanercept y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Etanercept, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales <1.000/mm<sup>3</sup>). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización.

#### Enzimas hepáticas aumentadas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco frecuente). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas fue del 4,18% (frecuencia frecuente).

#### Hepatitis autoinmune

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,02% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune fue del 0,24% (frecuencia poco frecuente).

#### Población pediátrica

#### Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo, a las observadas en pacientes adultos. En los siguientes párrafos se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales. Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años, con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria.

Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvió sin secuelas, apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas post-operatorias.

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían Etanercept durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fueron similares en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con Etanercept en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron Etanercept durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año). Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrofágica en ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil.

#### Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas

En un ensayo de 48 semanas en 211 niños de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis pediátrica en placas, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas, eventos adversos, fallas terapéuticas o cualquier problema asociado

a los medicamentos al Programa Nacional de Farmacovigilancia, o al laboratorio a través del correo electrónico: [farmacovigilancia@pharmetiquelabs.com](mailto:farmacovigilancia@pharmetiquelabs.com) o en la página web: <https://farmacovigilancia.lasante.com.co>

Interacciones:

Tratamiento concomitante con anakinra

Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con Etanercept y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes en tratamiento sólo con Etanercept o sólo con anakinra (datos históricos).

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con Etanercept y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con Etanercept. La combinación Etanercept y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Etanercept dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

En un ensayo clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió Etanercept, los pacientes en el grupo de combinación

experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con Etanercept o sulfasalazina solos. El significado clínico de esta interacción es desconocido. Los médicos deben tener cuidado cuando consideren el tratamiento combinado con sulfasalazina.

Sin interacción

En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Etanercept se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre medicamentos en ensayos con metotrexato, digoxina o warfarina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con Etanercept debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas.

#### Posología

##### Artritis reumatoide

25 mg de Etanercept administrados dos veces a la semana es la dosis recomendada. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva.

##### Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de Etanercept es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.

Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

##### Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Etanercept es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Etanercept debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Etanercept está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

##### Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal y hepática  
No se requiere ajuste de la dosis.

##### Personas de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18-64 años de edad.

##### Población pediátrica

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Etanercept en niños menores de 2 años.  
No se dispone de datos.

#### Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea.

En general, Etanercept no debe utilizarse en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil.

#### Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)

La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado

en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

Si está indicada una repetición del tratamiento con Etanercept, deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

En general, Etanercept no debe utilizarse en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

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 con el fin de continuar con el proceso de renovación del registro sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 208150/02 allegado mediante radicado No. 20221216059
- IPP allegado mediante radicado No. 20221216059

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de renovación de registro

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sanitario, inserto versión 208150/02 e IPP allegados mediante radicado No. 20221216059 para el producto Etanar ® 25 mg polvo liofilizado, principio activo Etanercept, en las indicaciones: “Tratamiento de la artritis reumatoide activa (AR) cuando el tratamiento antirreumático clásico es insuficiente o inapropiado. Medicamento alternativo para el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Para el tratamiento de la artritis reumatoidea juvenil en niños de 4 a 17 años, para reducir los signos y síntomas de la artritis activa en pacientes con artritis psoriática, para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoidea activa moderada a severa. Puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no han respondido a metotrexato solo. Psoriasis de placa moderada”. La Sala considera que el interesado debe ajustar las indicaciones a las aprobadas en el Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.7.

En inserto e IPP, debe incluir en advertencias y precauciones especiales de empleo los siguientes riesgos potenciales: 1.aumento de peso . 2. deterioro del crecimiento y desarrollo en sujetos jóvenes. 3.Inmunogenicidad.4 eventos cardiovasculares isquémicos agudos en sujetos adultos.

Así mismo debe ajustar inserto e IPP al presente concepto.

Revisada la versión 3.0 del PGR Etanar 25 mg, se solicita allegar material educativo para los médicos y metodología sobre como se aplica el programa educación en el paciente, en idioma español.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.6.6. KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509  
Radicado : 20211150341 / 20211153153 / 20221215986  
Fecha : 19/09/2022  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Cada mL contiene 25 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA ® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

#### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA®, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA®.

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA®, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA®, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.

#### Linfoma de Hodgkin Clásico

KEYTRUDA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

#### Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Cáncer Esofágico

Pembrolizumab (KEYTRUDA®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ .

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

### Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsátélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

### Cáncer de Cérvix

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq 1$

### Carcinoma de células renales

KEYTRUDA®, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

### Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

### Contraindicaciones:

KEYTRUDA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

### Precauciones y advertencias:

### Reacciones adversas inmunomediadas

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes que recibieron KEYTRUDA® han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA®, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA® y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA® si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar KEYTRUDA® permanentemente.

#### Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

#### Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4).

#### Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar KEYTRUDA®.

#### Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

#### Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA®. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o discontinuar KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA® en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA® y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA® en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

#### Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y

excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA® y administrar corticosteroides.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA®. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA® y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA®.

#### Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, y vasculitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA® o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

#### Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA®. El tratamiento con KEYTRUDA® puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA®, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA®. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

#### Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA® se administra en combinación con axitinib para CCR

Cuando se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con CCR avanzado. Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA® a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

#### Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA®. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA® con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Reacciones adversas:

#### Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA® fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

\* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA® en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA® en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA® debido a hipotiroidismo.

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

**Colitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

**Hepatitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses).

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Vitiligo	11	0	2	0

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4] ) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4*	Todos los Grados (%)	Grado 3-4*
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hiponatremia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	15	1	10	1

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

#### Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

#### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

##### Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

## Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE- 407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	31	5	21	3.0
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Neutropenia	27	16	24	12
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	20	1.7	11	1.5

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

## Otros tipos de Cáncer

### Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

## Terapia de Combinación

### Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia  $\geq 2\%$ ) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

### Cáncer de cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA® más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, las reacciones adversas que ocurren con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$ ) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA® más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs. 27%), neutropenia (12% vs. 10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

### Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ( $\geq 2\%$ ) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo y quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

### Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT  $\geq 3$  veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Cáncer de Mama Triple Negativo

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia  $\geq 5\%$ ) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

## Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA®. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis  
Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada  
Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

## Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA®. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA® debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA® para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA® se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Vía de administración: Intravenosa

## Dosificación y Grupo etario:

### General

### Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no resecable o metastásico.

#### Dosis Recomendada

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable.

Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*  Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada  Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura $\geq 1$ semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

\* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan  $\geq 3$  veces el LSN pero  $< 10$  veces el LSN sin bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- Si ALT o AST  $\geq 10$  veces el LSN o  $> 3$  veces el LSN con una bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5  $\mu\text{m}$ , estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

#### Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

#### Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005499 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.6.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de renovación de registro sanitario.

- Evaluación farmacológica
- Inseto e IPP Versión 022022 fecha de revisión 12-septiembre-2022 allegado mediante radicado No. 20221215986

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022005499 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.6.1., y dado que da respuesta satisfactoria al auto, la Sala recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada mL contiene 25 mg de Pembrolizumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Indicaciones:

### Melanoma

**KEYTRUDA® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.**

**KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.**

### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

**KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.**

**KEYTRUDA®, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.**

**KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 50\%$  de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.**

**KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un  $\geq 1\%$  PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA®.**

### Cáncer de Cabeza y Cuello

**KEYTRUDA®, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.**

**KEYTRUDA®, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ ] determinado por una prueba validada.**

### Linfoma de Hodgkin Clásico

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**KEYTRUDA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.**

### **Carcinoma Urotelial**

**KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.**

### **Cáncer Esofágico**

**Pembrolizumab (KEYTRUDA®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq$  10.**

**KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq$ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.**

### **Cáncer Colorrectal**

**KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).**

### **Cáncer de Cérvix**

**KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS  $\geq$  1**

### **Carcinoma de células renales**

**KEYTRUDA®, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).**

### **Cáncer de mama triple negativo**

**KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés)**

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

localmente recurrente no reseccable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 10$ ] según lo determinado por una prueba validada.

#### Contraindicaciones:

KEYTRUDA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

#### Precauciones y advertencias:

##### Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron KEYTRUDA® han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA®, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA® y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA® si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar KEYTRUDA® permanentemente.

##### Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

##### Colitis inmunomediada

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4).

#### Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar KEYTRUDA®.

#### Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

#### Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA®. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o discontinuar KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA® en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA® y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA® en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

#### Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA® y administrar corticosteroides.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA®. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA® y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA®.

#### Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, y vasculitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA® o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

#### Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA®. El tratamiento con

**KEYTRUDA® puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.**

**Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA®, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA®. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.**

**Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA® se administra en combinación con axitinib para CCR**

**Cuando se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con CCR avanzado. Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.**

**Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona**

**En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA® a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.**

**Reacciones relacionadas con la infusión**

**Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y descontinuar permanentemente KEYTRUDA®. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA® con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.**

**Reacciones adversas:**

**Experiencia en los Estudios Clínicos**

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA® fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

#### Reacciones adversas inmunomediadas:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

\* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

**Endocrinopatías:** La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la descontinuación de KEYTRUDA® en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA® en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA® debido a hipotiroidismo.

**Neumonitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

**Colitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

**Hepatitis:** La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

**Nefritis:** La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

## Otros eventos adversos

### Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

**Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	17	0	7	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Vitiligo	11	0	2	0

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	13	2	8	1
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
<b>Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo</b>				
Hiponatremia	11	3	5	1
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Artralgia	15	1	10	1

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

### Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

### Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

**Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3] ) (KEYNOTE-010)**

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	19	1	14	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

\* De estos eventos adversos en  $\geq 10\%$ , ninguno fue reportado como Grado 4.

## Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE- 407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

**Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 20\%$  de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)**

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Diarrea	31	5	21	3.0
<b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>				
Neutropenia	27	16	24	12
<b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>				
Erupción	20	1.7	11	1.5

\* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

## Otros tipos de Cáncer

### Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

### Terapia de Combinación

#### Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia  $\geq 2\%$ ) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

#### Cáncer de cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA® más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, las reacciones adversas que ocurren con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$ ) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA® más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs.27%), neutropenia (12% vs.10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

#### Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ( $\geq 2\%$ ) de reacciones con

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo y quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

### **Carcinoma de Células Renales**

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT  $\geq 3$  veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT  $>3$  veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

### **Cáncer de Mama Triple Negativo**

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia  $\geq 5\%$ ) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

### **Experiencia postcomercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA®. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis**

**Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada**

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

### Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA®. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA® debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA® para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA® se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Vía de administración: Intravenosa

### Dosificación y Grupo etario:

#### General

#### Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no reseccable o metastásico.

#### Dosis Recomendada

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable.

Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

**Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas**

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*  Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada  Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura $\geq 1$ semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

\* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a  $\leq 10$  mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

**En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.**

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan  $\geq 3$  veces el LSN pero  $< 10$  veces el LSN sin bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST  $\geq 10$  veces el LSN o  $> 3$  veces el LSN con una bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5  $\mu\text{m}$ , estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

#### Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

#### Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

#### Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

- Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto e IPP Versión 022022 fecha de revisión 12-septiembre-2022 allegado mediante radicado No. 20221215986.

**Aprobar PGR versión 4 del producto KEYTRUDA®. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.**

**Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.**

### 3.6.7. HEPATECT® CP X 2 ML

Expediente : 19966283  
Radicado : 20221220392  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

#### Composición:

Cada ml contiene 50 IU de Proteína humana 50 g/ L de la cual por lo menos el 96% es IgG (Distribución aprox. de las subclases de IgG1: 59%; IgG2: 35,0%; IgG3: 3,0%; IgG4: 3,0% inmunoglobulina A menor de 2,0 mg / mL) con un contenido de anticuerpos contra el antígeno de superficie (HBS) del virus de la hepatitis B de 50 UI / mL.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

#### Indicaciones:

Profilaxis contra la hepatitis b en adultos y niños mayores a 2 años de edad cuando no han sido vacunados contra la hepatitis b. profiláctico de la transmisión vertical del virus de la hepatitis b en el recién nacido de madre infectada.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes o a la inmunoglobulina humana.
- Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

#### Precauciones y advertencias:

#### Rastreabilidad

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse en forma clara.

#### Precauciones de uso

#### Monitoreo del nivel de anticuerpos anti-HBs:

Los pacientes deberían monitorearse en cuanto a niveles séricos de anticuerpos anti-HBs de forma regular. La dosificación debería ajustarse para mantener los niveles terapéuticos de anticuerpos y para evitar la sub dosificación.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a inmunoglobulinas humanas inyectando inicialmente Hepatect CP de forma lenta (0.1 ml/kg/hr),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a productos de inmunoglobulina humana, pacientes que cambiaron de otras inmunoglobulinas o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa. Estos pacientes deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

Especialmente si se aplica a dosis más altas, la administración de inmunoglobulina humana intravenosa requiere:

- Hidratación adecuada antes del inicio de la infusión de inmunoglobulina humana,
- Monitoreo de la salida de orina,
- Monitoreo de niveles de creatinina sérica,
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

En caso de reacción adversa, la tasa de administración debe reducirse o suspenderse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

#### Reacción a la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión. Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- en caso de una alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipo o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.
- en pacientes que reciben inmunoglobulinas humanas por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.
- en pacientes con una infección no tratada o inflamación crónica subyacente.

#### Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Hepatect CP contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos que son deficientes en IgA tienen el potencial de desarrollar anticuerpos de IgA y pueden tener reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El médico tiene por lo tanto que sopesar el beneficio del tratamiento con Hepatect CP contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Raramente, la inmunoglobulina humana de hepatitis B puede inducir una caída en la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado tratamientos previos con inmunoglobulina.

La sospecha de reacciones del tipo alérgico o anafiláctico requiere la suspensión inmediata de la inyección.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

Interferencia con pruebas de serología

Después de la administración de la inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transmitidos de manera pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en pruebas de serología. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B y D puede interferir con algunas pruebas de serología para anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo la prueba de anti globulina directa (DAT, Prueba de Coombs directa).

#### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A (HAV) y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Las siguientes reacciones adversas se han asociado con el uso de inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa (IVIg):

#### Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

#### Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable. En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos de inmunoglobulina humana que no contienen estos excipientes. Hepatect CP no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

#### Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de líquido cefalorraquídeo (CSF) son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg). Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

#### Anemia hemolítica

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (prueba de Coombs) y, de forma rara, hemólisis.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC).

Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

#### Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIgs.

Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

#### Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico TRALI. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquiapnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo

La seguridad de este medicamento para uso en embarazo en humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y por lo tanto debería suministrarse solamente con precaución a mujeres embarazadas y madres lactantes. Los productos de inmunoglobulina G intravenosa han mostrado cruzar la placenta, de manera creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre el curso del embarazo, o sobre el feto y el neonato.

#### Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche humana. No se anticipa ningún efecto negativo sobre los neonatos / infantes durante la lactancia.

#### Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hepatect CP presenta una influencia menor sobre la capacidad de conducir y operar máquinas. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Reacciones adversas causadas por inmunoglobulinas humanas normales (en frecuencia decreciente) abarcan:

- escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado
- reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes con los grupos sanguíneos A, B, y AB, y (de forma rara) anemia hemolítica que requiere transfusión
- (de forma rara) súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa
- (de forma rara) reacciones cutáneas transitorias (incluyendo lupus eritematoso cutáneo - frecuencia desconocida)
- (de forma muy rara) reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda
- casos de meningitis aséptica reversible
- casos de incremento en el nivel de creatinina sérica y/u ocurrencia de insuficiencia renal aguda
- casos de Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

#### Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC y nivel de término preferido) de MedDRA

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención:

muy común ( $\geq 1/10$ );

común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

no común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ );

rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ );

muy rara ( $< 1/10,000$ );

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

Reacciones adversas a partir de ensayos clínicos:

En cuatro ensayos clínicos no se identificó ninguna reacción adversa con Hepatect CP.

Reacciones adversas a partir de la experiencia post mercadeo y estudios no de intervención (frecuencias no conocidas - no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clase órgano sistema estándar de MedDRA	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad, shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo
Trastornos cardiacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Nausea
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Reacción de la piel, sarpullido, prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia, malestar

En busca de información de seguridad con respecto a agentes transmisibles.

Población pediátrica

Se espera que las reacciones adversas en niños sean iguales que en los adultos.

Reporte de reacciones adversas sospechadas

El Reporte de reacciones adversas sospechadas después de la autorización del medicamento es importante. Éste permite monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento.

A los profesionales del cuidado de la salud se les solicita reportar cualquier sospecha de reacción adversa mediante el sistema nacional de reporte enumerada en el Apéndice V\*.

Interacciones:

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un período de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas, sarampión y varicela. Después de la administración de este producto, debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de vacunación para sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa. Población pediátrica  
Las interacciones enumeradas aplican para adultos y niños.

Vía de administración: Intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Prevención de la reinfección con hepatitis B después de trasplante de hígado para insuficiencia hepática inducida por hepatitis B:

En adultos:

10000 UI en el día del trasplante, de manera peri operatoria luego 2000 - 10000 UI (40 - 200 ml)/día durante 7 días, y según sea necesario para mantener los niveles de anticuerpos por encima de 100 - 150 UI/l en pacientes HBV-DNA negativos y por encima de 500 UI/l en pacientes HBV-DNA positivos.

En niños:

La posología debería ajustarse de acuerdo al área de superficie corporal, sobre la base de 10000 UI/1.73 m<sup>2</sup>

Inmunoprofilaxis de hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:

Por lo menos 500 UI (10 ml), dependiendo de la intensidad de la exposición, tan pronto como sea posible después de la exposición, y preferiblemente dentro de las siguientes 24 - 72 horas.

- Inmuno profilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8 - 12 UI (0.16 - 0.24 ml)/kg con un máximo de 500 UI (10 ml), cada 2 meses hasta seroconversión a continuación de la vacunación.

- Prevención de hepatitis B en los neonatos, de una madre portadora del virus de hepatitis B, al momento del nacimiento o tan pronto como sea posible después del nacimiento:

30 - 100 UI (0.6 - 2 ml)/kg. La administración de inmunoglobulina para hepatitis B puede repetirse hasta seroconversión a continuación de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede inyectarse en el mismo día que la inmunoglobulina humana para hepatitis B, sin embargo en sitios diferentes.

En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (ningún anticuerpo anti hepatitis B medible) después de la vacunación, y para quienes es necesaria la prevención continua, puede considerarse administración de 500 UI (10 ml) para adultos y 8 UI (0.16 ml)/kg para niños cada 2 meses; un título mínimo de anticuerpos protectores se considera que es 10 mUI/mL.

Insuficiencia hepática

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No hay evidencia disponible que requiera un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

Ancianos

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

Método de administración

Para uso intravenoso.

Hepatect CP debería infundirse de manera intravenosa a una velocidad inicial de 0.1 ml/kg/hr durante 10 minutos. En caso de reacción adversa, la tasa de administración debe reducirse o detenerse la infusión. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 1 ml/kg/hr.

La experiencia clínica en neonatos de madres portadoras del virus de hepatitis B ha mostrado que Hepatect CP utilizado de forma intravenosa a una velocidad de infusión de 2 ml entre 5 y 15 minutos ha sido bien tolerado.

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 del registro sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221220392

**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 presentar inserto e IPP de acuerdo con el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de insertos/IPP de la “GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 e incluir en precauciones y advertencias los siguientes riesgos potenciales que fueron identificados en el PSUR del 1 de Diciembre 2017 al 30 Noviembre de 2020:

- neutropenia/leucopenia

- lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### - lupus eritematoso cutáneo

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

#### 3.6.8. HEPATECT ® CP 2000 U.I X 40ML (INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B)

Expediente : 19966284  
Radicado : 20221220382  
Fecha : 23/09/2022  
Interesado : Amarey Nova Medical S.A.

#### Composición:

Cada ml contiene Proteína humana 50 g/l de la cual por lo menos el 96% es IGG (distribución aprox.de las subclases de IGG: IGG1: 59%; IGG2:35.0%; IGG3:3.0%; IGG4:3.0% inmunoglobulina a menor de 2.0 mg/ml), con un contenido de anticuerpos contra el antígeno de superficie (HBS) del virus de la hepatitis B.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

#### Indicaciones:

Prevención de la reinfección por virus de la hepatitis b después de trasplante hígado en falla hepática inducida por la hepatitis B.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B.

- En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuyo certificado de vacunación esté incompleto o cuyo status sea desconocido). - en pacientes hemodializados,

Hasta que la vacunación se haya hecho efectiva.

-En los recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.

-En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (no se encontraron anticuerpos medibles contra la hepatitis b) después de la vacunación y para quienes una prevención continua es necesaria debido al riesgo continuo de infectarse con el virus de la hepatitis b

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes o a la inmunoglobulina humana.
- Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

Rastreabilidad

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse en forma clara.

Precauciones de uso

Monitoreo del nivel de anticuerpos anti-HBs:

Los pacientes deberían monitorearse en cuanto a niveles séricos de anticuerpos anti-HBs de forma regular. La dosificación debería ajustarse para mantener los niveles terapéuticos de anticuerpos y para evitar la sub dosificación.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a inmunoglobulinas humanas inyectando inicialmente Hepatect CP de forma lenta (0.1 ml/kg/hr),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a productos de inmunoglobulina humana, pacientes que cambiaron de otras inmunoglobulinas o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa. Estos pacientes deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

Especialmente si se aplica a dosis más altas, la administración de inmunoglobulina humana intravenosa requiere:

- Hidratación adecuada antes del inicio de la infusión de inmunoglobulina humana,
- Monitoreo de la salida de orina,
- Monitoreo de niveles de creatinina sérica,
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

En caso de reacción adversa, la tasa de administración debe reducirse o suspenderse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción a la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada “Método de administración” debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión. Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- en caso de una alta velocidad de infusión,
- en pacientes con hipo o agammaglobulinemia con o sin deficiencia de IgA.
- en pacientes que reciben inmunoglobulinas humanas por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.
- en pacientes con una infección no tratada o inflamación crónica subyacente.

### Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Hepatect CP contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos que son deficientes en IgA tienen el potencial de desarrollar anticuerpos de IgA y pueden tener reacciones anafilácticas después de la administración de componentes sanguíneos que contengan IgA. El médico tiene por lo tanto que sopesar el beneficio del tratamiento con Hepatect CP contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad.

Raramente, la inmunoglobulina humana de hepatitis B puede inducir una caída en la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que han tolerado tratamientos previos con inmunoglobulina.

La sospecha de reacciones del tipo alérgico o anafiláctico requiere la suspensión inmediata de la inyección.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

### Interferencia con pruebas de serología

Después de la administración de la inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transmitidos de manera pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en pruebas de serología. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B y D puede interferir con algunas pruebas de serología para anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo la prueba de anti globulina directa (DAT, Prueba de Coombs directa).

### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A (HAV) y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Las siguientes reacciones adversas se han asociado con el uso de inmunoglobulina humana normal para administración intravenosa (IVIg):

#### Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

#### Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable. En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos de inmunoglobulina humana que no contienen estos excipientes. Hepatect CP no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

#### Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de líquido cefalorraquídeo (CSF) son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg). Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

#### Anemia hemolítica

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (prueba de Coombs) y, de forma rara, hemólisis.

Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC).

Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

#### Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIgs.

Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

#### Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico TRALI. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taqui apnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo

La seguridad de este medicamento para uso en embarazo en humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y por lo tanto debería suministrarse solamente con precaución a mujeres embarazadas y madres lactantes. Los productos de inmunoglobulina G intravenosa han mostrado cruzar la placenta, de manera creciente durante el tercer

trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre el curso del embarazo, o sobre el feto y el neonato.

#### Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche humana. No se anticipa ningún efecto negativo sobre los neonatos / infantes durante la lactancia.

#### Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hepatect CP presenta una influencia menor sobre la capacidad de conducir y operar máquinas. Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

Reacciones adversas causadas por inmunoglobulinas humanas normales (en frecuencia decreciente) abarcan:

- escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado
- reacciones hemolíticas reversibles; especialmente en aquellos pacientes con los grupos sanguíneos A, B, y AB, y (de forma rara) anemia hemolítica que requiere transfusión
- (de forma rara) súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa
- (de forma rara) reacciones cutáneas transitorias (incluyendo lupus eritematoso cutáneo - frecuencia desconocida)
- (de forma muy rara) reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda
- casos de meningitis aséptica reversible
- casos de incremento en el nivel de creatinina sérica y/u ocurrencia de insuficiencia renal aguda
- casos de Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

#### Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la Clasificación órgano sistema (SOC y nivel de término preferido) de MedDRA

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención:

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

muy común ( $\geq 1/10$ );  
 común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );  
 no común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ );  
 rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ );  
 muy rara ( $< 1/10,000$ );  
 no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas a partir de ensayos clínicos:

En cuatro ensayos clínicos no se identificó ninguna reacción adversa con Hepatect CP.

Reacciones adversas a partir de la experiencia post mercadeo y estudios no de intervención (frecuencias no conocidas - no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clase órgano sistema estándar de MedDRA	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad, shock anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo
Trastornos cardiacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Nausea
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Reacción de la piel, sarpullido, prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia, malestar

En busca de información de seguridad con respecto a agentes transmisibles.

Población pediátrica

Se espera que las reacciones adversas en niños sean iguales que en los adultos.

Reporte de reacciones adversas sospechadas

El Reporte de reacciones adversas sospechadas después de la autorización del medicamento es importante. Éste permite monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento.

A los profesionales del cuidado de la salud se les solicita reportar cualquier sospecha de reacción adversa mediante el sistema nacional de reporte enumerada en el Apéndice V\*.

Interacciones:

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede impedir durante un período de por lo menos 6 semanas y de hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas, sarampión y varicela. Después de la administración de este producto,

debería transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de vacunación para sarampión, este impedimento puede persistir hasta por 1 año. Por lo tanto, a los pacientes que reciben vacuna para sarampión se les debería verificar el estatus de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa. Población pediátrica  
Las interacciones enumeradas aplican para adultos y niños.

Vía de administración: Intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:

Prevención de la reinfección con hepatitis B después de trasplante de hígado para insuficiencia hepática inducida por hepatitis B:

En adultos:

10000 UI en el día del trasplante, de manera peri operatoria luego 2000 - 10000 UI (40 - 200 ml)/día durante 7 días, y según sea necesario para mantener los niveles de anticuerpos por encima de 100 - 150 UI/l en pacientes HBV-DNA negativos y por encima de 500 UI/l en pacientes HBV-DNA positivos.

En niños:

La posología debería ajustarse de acuerdo al área de superficie corporal, sobre la base de 10000 UI/1.73 m<sup>2</sup>

Inmunoprofilaxis de hepatitis B:

- Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:

Por lo menos 500 UI (10 ml), dependiendo de la intensidad de la exposición, tan pronto como sea posible después de la exposición, y preferiblemente dentro de las siguientes 24 - 72 horas.

- Inmuno profilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8 - 12 UI (0.16 - 0.24 ml)/kg con un máximo de 500 UI (10 ml), cada 2 meses hasta seroconversión a continuación de la vacunación.

- Prevención de hepatitis B en los neonatos, de una madre portadora del virus de hepatitis B, al momento del nacimiento o tan pronto como sea posible después del nacimiento:

30 - 100 UI (0.6 - 2 ml)/kg. La administración de inmunoglobulina para hepatitis B puede repetirse hasta seroconversión a continuación de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendada. La primera dosis de la vacuna puede inyectarse en el mismo día que la inmunoglobulina humana para hepatitis B, sin embargo en sitios diferentes.

En sujetos que no mostraron una respuesta inmune (ningún anticuerpo anti hepatitis B medible) después de la vacunación, y para quienes es necesaria la prevención continua, puede considerarse administración de 500 UI (10 ml) para adultos y 8 UI (0.16 ml)/kg para niños cada 2 meses; un título mínimo de anticuerpos protectores se considera que es 10 mUI/mL.

#### Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible que requiera un ajuste de dosis.

#### Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

#### Ancianos

Ningún ajuste de dosis a menos que se justifique clínicamente.

#### Método de administración

Para uso intravenoso.

Hepatect CP debería infundirse de manera intravenosa a una velocidad inicial de 0.1 ml/kg/hr durante 10 minutos. En caso de reacción adversa, la tasa de administración debe reducirse o detenerse la infusión. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 1 ml/kg/hr.

La experiencia clínica en neonatos de madres portadoras del virus de hepatitis B ha mostrado que Hepatect CP utilizado de forma intravenosa a una velocidad de infusión de 2 ml entre 5 y 15 minutos ha sido bien tolerado.

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 del registro sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221220382

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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 presentar inserto e IPP de acuerdo con el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de insertos/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 e incluir en precauciones y advertencias los siguientes riesgos potenciales que fueron identificados en el PSUR del 1 de Diciembre 2017 al 30 Noviembre de 2020:

- *neutropenia/leucopenia*
- *lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)*
- *lupus eritematoso cutáneo*

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.6.9. HUMIRA® AC

Expediente : 20108951  
Radicado : 20221227298  
Fecha : 29/09/2022  
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 100 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos

Artritis Reumatoide:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMEs.

Artritis temprana.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Espondilitis Anquilosante:

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis Psoriásica: Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Enfermedad de Crohn: En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. HUMIRA®AC ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. HUMIRA®AC induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, HUMIRA®AC reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. HUMIRA®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Artritis relacionada con entesitis

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

#### Enfermedad de Crohn en pediatría

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

#### Psoriasis en Placa en pediatría

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

#### Uveítis Pediátrica

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate).

#### Colitis ulcerativa pediátrica

HUMIRA®AC está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 5 años de edad y mayores, con colitis ulcerativa activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y/o 6-mercaptopurina (6- MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias.

#### Contraindicaciones:

HUMIRA®AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a HUMIRA®AC o a cualquiera de sus excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

#### Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab.

Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con HUMIRA®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con HUMIRA®AC antes de comenzar la terapia (Ver Infecciones Oportunistas).

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con HUMIRA®AC.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con HUMIRA®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de HUMIRA®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

## Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con HUMIRA®AC, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba

cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con HUMIRA®AC.

Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con HUMIRA®AC.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA®AC, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con HUMIRA®AC en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con HUMIRA®AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben HUMIRA®AC deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con HUMIRA®AC.

+ Según sea permitido por las regulaciones locales.

## Otras Infecciones Oportunistas

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica.

Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

### Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de HUMIRA®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

### Episodios Neurológicos

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de HUMIRA®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes preexistentes.

### Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes.

Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6- mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6- mercaptopurina y HUMIRA®AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con HUMIRA®AC.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon.

Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

## Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de HUMIRA®AC e iniciarse la terapia apropiada.

## Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de HUMIRA®AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben HUMIRA®AC. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con HUMIRA®AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

## Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otra interacciones farmacológicas potenciales.

## Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

## Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con HUMIRA®AC.

Los pacientes que se tratan con HUMIRA®AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

## Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

HUMIRA®AC no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otros antagonistas del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben HUMIRA

HUMIRA®AC debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). HUMIRA®AC está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con HUMIRA®AC debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

### Procesos Autoinmunes

El tratamiento con HUMIRA®AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con HUMIRA®AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con HUMIRA®AC, la terapia debe discontinuarse.

### Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

### Reacciones Adversas

#### Experiencia en estudios clínicos

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 7 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones.

Tabla 7: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

<b>Sistema/órgano</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	(incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares  Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomycosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i> ), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia elevación del ácido úrico,

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular,

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	sangre) Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común Poco común	Hematuria, insuficiencia renal Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común Común Poco común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección) Dolor en el pecho, Edema. Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

\* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

\*\* Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

#### Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

#### Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

#### Población Pediátrica

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

#### Reacciones adversas específicas

##### Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

##### Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección. En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

##### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis). Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58.4 paciente-año durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con uveítis.

No se observaron neoplasias en 93 pacientes pediátricos con una exposición de 65.3 paciente-año durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con colitis ulcerativa.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

#### Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

#### Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de HUMIRA®AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

### Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT  $\geq 3$  x LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT  $\geq 3$  x LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT  $\geq 3$  x LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT  $\geq 3$  x LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones ALT  $\geq 3$  x LSN ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT  $\geq 3$  x LSN ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de ALT  $\geq 3$  x LSN en el 6.1% de los pacientes

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones ALT  $\geq 3 \times$  ULN ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira- tratados y 2.4% en los pacientes control-tratados.

En el estudio controlado de Fase 3 de Humira en pacientes con colitis ulcerativa pediátrica (N=93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N=31) y una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N=32), después de una dosificación de inducción ajustada al peso corporal de 2.4 mg/kg (máximo 160 mg) en la Semana 0 y Semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2 (N=63), o una dosis de inducción de 2.4 mg/kg (máximo de 160 mg) a la Semana 0, placebo a la Semana 1, y 1.2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la Semana 2 (N=30), las elevaciones ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 1.1% (1/93) de pacientes.

No ocurrieron elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN en los estudios de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

#### Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6- mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

#### Experiencia Postcomercialización

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 8: Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

<b>Sistema/Órgano</b>	<b>Reacción Adversa</b>
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas (**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira	

Interacciones:

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del

MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

La administración concurrente de bloqueadores de TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, en comparación con los bloqueadores del TNF solos. Esta combinación no ha demostrado mayor beneficio clínico. No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y abatacept.

La administración concurrente de anakinra (un antagonista de interleucina- 1) y otro agente bloqueador de TNF se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones graves, un mayor riesgo de neutropenia y ningún beneficio adicional. Por lo tanto, No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y anakinra.

#### Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

No existe interferencia conocida entre adalimumab y las pruebas de laboratorio.

#### Embarazo y lactancia

##### Embarazo

Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad perinatal embrio-fetal en monos cynomolgus a dosis hasta de 100 mg/Kg (373 veces el área bajo la curva (ABC) humano cuando se administraron 40 mg SC) por vía subcutánea (SC) el cual no reveló evidencia de daño fetal asociado con adalimumab.

En un estudio prospectivo de registro de exposición durante el embarazo, 257 mujeres con AR o EC fueron tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR (Artritis reumatoidea) o EC (Enfermedad de Crohn) no tratadas con adalimumab fueron enroladas.

No se presentaron diferencias significativas en las tasas generales del criterio de valoración primario del estudio o defectos de nacimiento mayores (Odds Ratio ajustado 0,84%, Intervalo de confianza (CI) 0,34, 2,05) así como para los criterios de valoración secundarios del estudio los cuales incluyeron defectos de nacimiento menores, aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer e infecciones serias u oportunistas. No se reportaron mortalidad o neoplasias.

Este estudio no puede descartar de manera confiable si existe una asociación entre el adalimumab y los defectos congénitos mayores debido a las limitaciones metodológicas del registro, incluido el tamaño pequeño de la muestra, la naturaleza voluntaria del estudio y el diseño no aleatorizado.

Adicionalmente, la información de vigilancia post mercadeo no establece la presencia de riesgos asociados al medicamento.

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

#### Trabajo de parto y parto

No se conocen los efectos de adalimumab en el trabajo de parto o parto.

#### Lactancia

Información limitada incluida en literatura publicada, indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0.1% a 1% del nivel de suero materno. Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas G ingeridas por vía oral, efectos sistémicos del adalimumab sobre un infante en lactancia materna son improbables. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deberían ser considerados junto con la necesidad clínica de adalimumab de la madre, así como cualquier potencial efecto adverso sobre el lactante, de adalimumab o desde las condiciones subyacentes de la madre.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplica.

#### Sobredosis

No se ha establecido la dosis máxima tolerada de adalimumab en humanos.

No se ha observado toxicidad dosis limitante durante los ensayos clínicos con adalimumab. En los ensayos clínicos se administró a los pacientes dosis múltiples hasta de 10 mg/Kg sin evidencia de toxicidad dosis limitante. En el caso de sobredosificación, se recomienda controlar al paciente en caso de signos o síntomas de reacciones adversas o efectos e instituir inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada

Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía

Acta No. 10 de 2023 SEMNMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas (opcional).

## Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de HUMIRA®AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

## Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de HUMIRA®AC para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

## Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la dosis. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

## Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15. Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido. En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

## Uveítis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con Humira en monoterapia

## Pediatría

### Artritis Idiopática Juvenil

### Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

La dosis de HUMIRA®AC recomendada para pacientes desde los 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) se basa en el peso corporal, (Tabla 1). MTX, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 1. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con AIJp poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

#### Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde los 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis es basada en el peso corporal (Tabla 2). HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 2. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con Artritis da con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
15 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis de menos de 6 años de edad.

#### Enfermedad de Crohn Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes con enfermedad de Crohn desde 6 hasta 17 años de edad está basada en el peso corporal (Tabla 3). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 3. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

<b>Peso del Paciente</b>	<b>Dosis de Inducción</b>	<b>Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4</b>
<40 Kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg en la semana 0 y</li> <li>• 40 mg en la semana 2</li> </ul>	20 mg en semanas alternas
≥40 Kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg en la semana 0 y</li> <li>• 80 mg en la semana 2</li> </ul>	40 mg en semanas alternas

Algunos pacientes se pueden beneficiar al incrementar la dosis si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o hay una respuesta inadecuada con la dosificación de mantenimiento.

- <40 kg: 20 mg cada semana
- 40 kg: 40 mg cada semana o 80 mg en semanas alternas

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

#### Psoriasis en Placa Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 4. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

<b>Peso del Paciente</b>	<b>Régimen de dosis</b>
15 Kg a < 30 Kg	Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrados en semanas alternas.
≥ 30 Kg	Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrados en semanas alternas.

Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo. Si está indicada la continuación del tratamiento con HUMIRA®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

#### Uveitis Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con Uveitis crónica no infecciosa con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate), está basada en el peso corporal (Tabla 5). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar

Acta No. 10 de 2023 SEMNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones. HUMIRA®AC puede ser usado en combinación con metrotexato o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos con base a la evaluación clínica.

Tabla 5. Dosis de Humira para pacientes pediátricos con Uveitis.

Peso del paciente	Régimen de Dosis
<30 kg	20 mg en semanas alternas
≥30 kg	40 mg en semanas alternas

Cuando HUMIRA®AC es iniciado, una dosis de carga de 40 mg para pacientes <30 kg o 80 mg para pacientes ≥30 kg puede ser administrada una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 2 años.

#### Colitis ulcerativa pediátrica

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 5 a 17 años de edad con colitis ulcerativa está basada en el peso corporal (Tabla 6). Humira se administra vía inyección subcutánea. Humira puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 6. Dosis de Humira para colitis ulcerativa pediátrica.

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la
<40 Kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg en la semana 0 y</li> <li>40 mg en la semana 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg en semanas alternas o</li> <li>20 mg cada semana</li> </ul>
≥40 Kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg en la semana 0 y</li> <li>80 mg en la semana 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg en semanas alternas o</li> <li>40 mg cada semana</li> </ul>

\*Los pacientes pediátricos que cumplen 18 años de edad utilizando Humira deben continuar con su dosis de mantenimiento prescrita.

La terapia continuada más allá de 8 semanas debe considerarse cuidadosamente en pacientes que no muestran signos de respuesta dentro de este período de tiempo.

Los pacientes que experimentan una reagudización de la enfermedad después de iniciar la terapia de mantenimiento pueden beneficiarse de una dosis única de reinducción de 80 mg (< 40 kg) o 160 mg ( $\geq$  40 kg), seguido de dosificación de mantenimiento.

No hay uso relevante de Humira en esta indicación, en niños menores a 5 años.

#### Preparación de HUMIRA®AC

HUMIRA®AC debe utilizarse según la guía y supervisión médica. Los pacientes pueden autoinyectarse HUMIRA®AC si su médico determina su conveniencia y con seguimiento médico, si es necesario, después de entrenamiento adecuado en las técnicas de inyección subcutánea.

Los sitios de autoinyección incluyen el muslo o el abdomen. Deben rotarse los sitios de inyección. Las nuevas inyecciones nunca deberán aplicarse en áreas donde la piel esté sensible, lesionada, enrojecida o endurecida.

Antes de su administración, los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

HUMIRA®AC no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

Todo producto no utilizado o el material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

#### Dosificación en poblaciones especiales

##### Pediatría

HUMIRA®AC no se ha estudiado en niños menores de 2 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con HUMIRA®AC en pacientes pediátricos para otras indicaciones diferentes a la artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), enfermedad de Crohn pediátrica, psoriasis pediátrica en placa pediátrica, uveitis pediátrica y colitis ulcerativa pediátrica.

##### Geriatría

Del número total de sujetos en los estudios clínicos llevados a cabo con HUMIRA®AC, el 9.4% tenía 65 o más años de edad, mientras que aproximadamente 2.0% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales respecto a la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Para esta población no se requieren ajustes en la dosificación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los

siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CCDS 033207020; Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20221227298
- IPP CCDS 03320720, Julio 2020 00917-PI allegado mediante radicado No. 20221227298

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de renovación de registro sanitario, inserto versión CCDS 033207020; Julio 2020 e IPP CCDS 03320720, Julio 2020 00917-PI allegados mediante radicado No. 20221227298.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

### 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.7.1. LIRAGLUTIDA DE ORIGEN SINTÉTICO

Radicado : 20221185521  
Fecha : 19/08/2022  
Interesado : El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Rubby Aristizábal

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora se le resuelvan las siguientes inquietudes:

1. ¿Es correcto considerar a este tipo de medicamentos (medicamentos con péptidos sintéticos) como medicamentos nuevos de acuerdo con lo establecido por el Decreto 677 de 1995 y Decreto 2106 de 2019?
2. Considerando que el proceso de inclusión en normas farmacológicas del principio activo Liraglutida fue soportado con el perfil de eficacia y seguridad de medicamentos de origen biológico ¿Se puede considerar que los medicamentos con el mismo principio activo, pero de origen sintético no se encuentran automáticamente incluidos en normas farmacológicas? En caso de que su respuesta sea negativa, es decir, que sí se encuentran incluidos en normas farmacológicas solicito me informe el fundamento técnico y jurídico de su respuesta

3. ¿Cuáles son los requerimientos aplicables a este tipo de medicamentos (medicamentos con péptidos sintéticos) en materia de actividades de farmacovigilancia?

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

### 3.9. UNIRS

#### 3.9.1. UNIRS – CLOPIDOGREL

Radicado : 20221510219  
Fecha : 11/05/2022  
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Clopidogrel, tabletas por 75 mg, por vía oral:

- Indicación: Clopidogrel para el tratamiento de prevención secundaria en ACV isquémico y Accidente isquémico Transitorio (AIT).
- Dosificación y grupo etario: Pacientes adultos. Dosis: carga de 300mg dosis única y continuar a 75 mg/día por 21 días.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita UNIRS para la indicación: Clopidogrel para el tratamiento de prevención secundaria en ACV. Como soporte presenta guía de la AHA, Guía europea y guía de práctica clínica No 54, las cuales no incluyen clopidogrel como terapia sola en la prevención secundaria en ACV isquémico y Accidente isquémico Transitorio (AIT). Adjunta revisión sistemática de Giovane y cols (2021), en la que evaluó el uso de medicamentos antiplaquetarios en la prevención secundaria de pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos (ACV) o isquemia aguda transitoria, incluyó 50 ensayos clínicos aleatorizados con 165533 pacientes, encontró que cilostazol, clopidogrel, dipiridamol+ ácido acetil salicílico, ticagrelor, ticlopidina y ácido acetil salicílico  $\leq$  150 mg/día, redujo el riesgo de todos los ACV, con los siguientes resultados; cilostazol 0,51 (intervalo de confianza del 95 %, IC, 0,37 a 0,71; 3,6 % menos), clopidogrel 0,63 (IC del 95 %, 0,49 a 0,79; 2,7 % menos), dipiridamol + aspirina 0,65 (IC del 95 %, 0,55 a 0,78; 2,5 % menos), ticagrelor 0,68 (IC del 95 %, 0,50 a 0,93; 2,3 % menos), ticlopidina 0,74 (IC del 95 %, 0,59 a 0,93; 1,9 % menos), aspirina  $\leq$  150 mg/día 0,79 (IC del 95 %, 0,66 a 0,95; 1,5 % menos). La aspirina  $>$  150 mg/día y las combinaciones clopidogrel/aspirina, ticagrelor/aspirina, también disminuyen todos los accidentes cerebrovasculares pero aumentan el riesgo de eventos

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hemorrágicos. Sólo la aspirina > 150 mg/día redujo significativamente la mortalidad por todas las causas (OR 0,86; IC del 95 %: 0,76 a 0,97; DRA 0,9 %; IC del 95 %: 1,5-0,2 % menos, confianza moderada). En comparación con la aspirina ≤ 150 mg/día, clopidogrel redujo significativamente el riesgo de todos los accidentes cerebrovasculares, eventos cardiovasculares y resultados de hemorragia intracraneal.

Por lo anterior, la Sala considera que la indicación de prevención secundaria en ACV isquémico se encuentra incluida en lo aprobado por la Sala en el numeral 3.4.1.7 de la presente Acta “Medicamento alternativo a ácido acetilsalicílico (AAS): En pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.”

Para la indicación de prevención secundaria de accidente isquémico transitorio (AIT), la Sala recomienda la inclusión en el listado UNIRS con la siguiente redacción: En adultos que han presentado accidente isquémico transitorio (AIT) como agente de segunda elección o en pacientes que no toleran o son alérgicos a ácido acetyl salicílico.

Siendo las 16:00 del 1 de Septiembre de 2023, se da por terminada la sesión

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.**  
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

---

**KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ANDREY FORERO ESPINOSA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ERWIN GUZMÁN AURELA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**WILLIAM SAZA LONDOÑO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEMNNIMB

---

**LUIS GUILLERMO RESTREPO VÉLEZ**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16